



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3630761 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) C07D 475/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.02.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.24
(86)	European Application Nr.	18731624.5
(86)	European Filing Date	2018.05.21
(87)	The European Application's Publication Date	2020.04.08
(30)	Priority	2017.05.22, US, 201762509629 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, USA
(72)	Inventor	LANMAN, Brian Alan, Thousand Oaks California 91320-1799, USA CHEN, Jian, Thousand Oaks California 91320-1799, USA REED, Anthony B., Thousand Oaks California 91320-1799, USA CEE, Victor J., Thousand Oaks California 91320-1799, USA LIU, Longbin, Thousand Oaks California 91320-1799, USA KOPECKY, David John, Thousand Oaks California 91320-1799, USA LOPEZ, Patricia, Thousand Oaks California 91320-1799, USA WURZ, Ryan Paul, Thousand Oaks California 91320-1799, USA NGUYEN, Thomas T., Thousand Oaks California 91320-1799, USA BOOKER, Shon, Thousand Oaks California 91320-1799, USA NISHIMURA, Nobuko, Thousand Oaks California 91320-1799, USA SHIN, Youngsook, Thousand Oaks California 91320-1799, USA TAMAYO, Nuria A., Thousand Oaks California 91320-1799, USA ALLEN, John Gordon, Thousand Oaks California 91320-1799, USA ALLEN, Jennifer Rebecca, Thousand Oaks California 91320-1799, USA
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

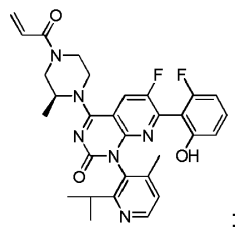
(54) Title **KRAS G12C INHIBITORS AND METHODS OF USING THE SAME**

(56) References
Cited: WO-A1-2019/213516
WO-A1-2015/054572

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

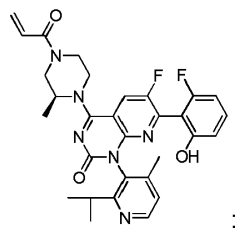
Patentkrav

1. 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on som har følgende kjemiske struktur:



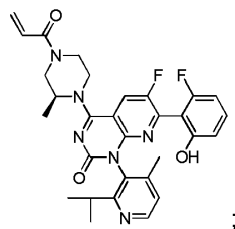
eller en atropisomer av dette, et farmasøytisk akseptabelt salt av dette, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av atropisomeren av dette.

2. 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ifølge krav 1, som har følgende kjemiske struktur:



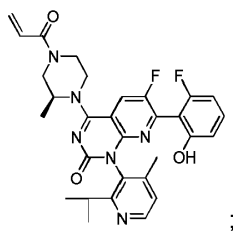
eller en atropisomer av dette, eller et farmasøytisk akseptabelt salt av atropisomeren av dette.

3. Atropisomer 1 av 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ifølge krav 2, som har følgende kjemiske struktur:



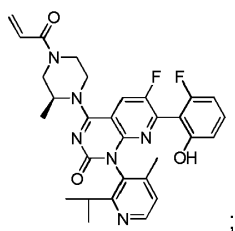
som tilsvarer den første eluerende isomeren som kan oppnås ved å separere atropoisomerene med superkritisk fluidkromatografi ved bruk av Chiralpak IC, 30 × 250 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bar), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

4. Atropisomer 1 av 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2*S*)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-on ifølge krav 2, som har følgende kjemiske struktur:



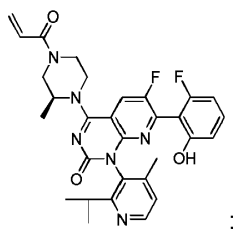
5 som tilsvarer den første eluerende isomerer som kan oppnås ved å separere atropisomerene med superkritisk fluidkromatografi ved bruk av Chiralpak IC, 30 × 250 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bar).

5. Atropisomer 2 av 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2*S*)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-on ifølge krav 2, som har følgende kjemiske struktur:



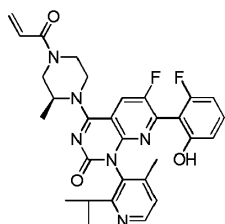
15 som tilsvarer den andre eluerende isomerer som kan oppnås ved å separere atropisomerene med superkritisk fluidkromatografi ved bruk av Chiralpak IC, 30 × 250 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bar), eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

20 6. Atropisomer 2 av 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2*S*)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-on ifølge krav 2, som har følgende kjemiske struktur:



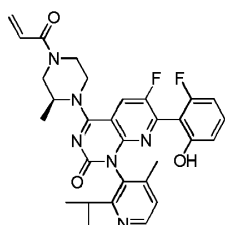
som tilsvarer den andre eluerende isomerer som kan oppnås ved å separere atropisomerene med superkritisk fluidkromatografi ved bruk av Chiralpak IC, 30 × 250 mm, 5 µm, 55 % MeOH/CO₂, 120 g/min, 10,3 MPa (103 bar).

7. 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ifølge krav 1, som har følgende kjemiske struktur:



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av dette.

8. 6-fluor-7-(2-fluor-6-hydroksyfenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on ifølge krav 1, som har følgende kjemiske struktur:



10

9. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 3, 5 og 7 i form av et farmasøytisk akseptabelt salt.

- 15 10. Farmasøytisk formulering som omfatter en eller flere av forbindelsene ifølge kravene 1 til 9 og et farmasøytisk akseptabelt hjelpestoff.

11. *In vitro* framgangsmåte for å hemme KRAS G12C i en celle, som omfatter å sette cellen i kontakt med forbindelse ifølge et av kravene 1 til 8 eller formulering ifølge krav 10.

20

12. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 9 til bruk som legemiddel.

13. Forbindelse til bruk ifølge krav 12 i behandling av kreft.

25

14. Forbindelse til bruk ifølge krav 13, der kreften er en hematologisk malignitet, lungekreft, bukspyttkjertelkreft, endometriumkreft, kreft i blindtarmvedhenget, hudkreft, intraokulært melanom, eller kolorektal kreft.

- 30 15. Forbindelse til bruk ifølge krav 14, der kreften er en ikke-småcellet lungekreft.

16. Forbindelse til bruk ifølge et av kravene 13 til 15, der kreften er en KRAS G12C-mutert kreft.