



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3710439 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

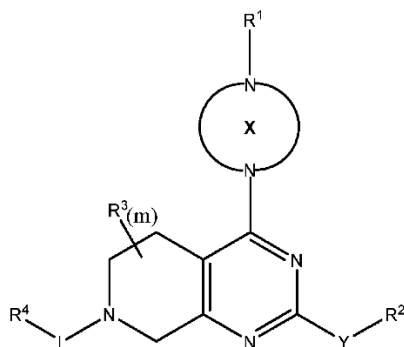
(45)	Translation Published	2023.05.22
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2023.02.15
(86)	European Application Nr.	18879484.6
(86)	European Filing Date	2018.11.14
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.23
(30)	Priority	2017.11.15, US, 201762586775 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
(73)	Proprietor	Mirati Therapeutics, Inc., 9393 Towne Centre Drive Suite 200, San Diego, CA 92121, USA Array Biopharma Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Inventor	BLAKE, James, F., c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA BURGESS, Laurence, E., c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA CHICARELLI, Mark, Joseph, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA CHRISTENSEN, James, Gail, Mirati Therapetutics Inc. 9393 Towne Centre Dr. Suite 200, San Diego, CA 92121, USA COOK, Adam, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA FELL, Jay, Bradford, c/o Array Biopharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA FISCHER, John, P., c/o Array Biopharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA MARX, Matthew, Arnold, Mirati Therapetutics Inc. 9393 Towne Center Dr. Suite 200, San Diego, CA 92121, USA MEJIA, Macedonio, J., c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA SAVECHENKOV, Pavel, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA VIGERS, Guy, P.A., c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA SMITH, Christopher, Ronald, 3316 Windbreak Court, San Diego, CA 92130, USA RODRIGUEZ, Martha, E., c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA TANG, Tony Pisal, c/o Array BioPharma Inc. 3200 Walnut St., Boulder, CO 80301, USA
(74)	Agent or Attorney	Novagraaf Brevets, Bâtiment O2, 2 rue Sarah Bernhardt CS90017, 92665 ASNIÈRES-SUR-SEINE CEDEX, Frankrike

(54)	Title	KRAS G12C INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A1-2017/201161 US-A1- 2003 191 143 US-A1- 2016 166 571 WO-A1-2015/054572 WO-A1-2018/140600 Fell et al.: "Discovery of Tetrahydropyridopyrimidines as Irreversible Covalent Inhibitors of KRAS-G12C with In Vivo Activity", ACS Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, 7 November 2018 (2018-11-07), pages 1230-1234, XP055680197,

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. Forbindelse av formel (II):

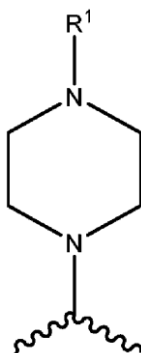


Formel (II)

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

5 hvori:

R¹-X er



hvor piperazinylingen er valgfritt substituert med R⁸;

Y er en binding, O, S eller NR⁵;

10 R¹ er -C(O)C(Rᵃ)



C(Rᵇ)ₚ, hvori



er en dobbeltbinding, p er to, hver Rᵇ er hydrogen, og Rᵃ er halogen;

R^2 er hydrogen, alkyl, hydroksyalkyl, dihydroksyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, $-Z-NR^5R^{10}$, heterosykl, heterosyklalkyl, aryl, heteroaryl eller heteroarylalkyl, hvori hvert av Z, heterosykl, heterosyklalkyl, aryl, heteroaryl og heteroarylalkyl valgfritt kan være substituert med én eller flere R^9 ;

5 hver Z er C1-C4-alkylen;

hver R^3 er uavhengig C1-C3-alkyl, okso, halogenalkyl, hydroksyl eller halogen;

L er en binding, $-C(O)-$ eller C1-C3-alkylen;

10 R^4 er hydrogen, sykloalkyl, heterosykl, aryl, aralkyl eller heteroaryl, hvori hvert av sykloalkyl, heterosykl, aryl, aralkyl og heteroaryl valgfritt kan være substituert med én eller flere R^6 , R^7 eller R^8 ;

hver R^5 er uavhengig hydrogen eller C1-C3-alkyl;

15 R^6 er sykloalkyl, heterosykl, heterosyklalkyl, aryl eller heteroaryl, hvori hvert av sykloalkyl, heterosykl, aryl eller heteroaryl valgfritt kan være substituert med én eller flere R^7 ;

hver R^7 er uavhengig halogen, hydroksyl, C1-C6-alkyl, sykloalkyl, alkoksyl, halogenalkyl, amino, cyano, heteroalkyl, hydroksyalkyl eller Q-halogenalkyl, hvori Q er O eller S;

20 R^8 er okso, C1-C3-alkyl, C2-C4-alkynyl, heteroalkyl, cyano, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, hvori C1-C3-alkyl valgfritt kan være substituert med cyano, halogen, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ eller heteroaryl;

25 hver R^9 er uavhengig hydrogen, okso, acyl, hydroksyl, hydroksyalkyl, cyano, halogen, C1-C6-alkyl, aralkyl, halogenalkyl, heteroalkyl, sykloalkyl, heterosykl, heterosyklalkyl, alkoksyl, dialkylaminyl, dialkylamidoalkyl eller dialkylaminylalkyl, hvori C1-C6-alkyl valgfritt kan være substituert med sykloalkyl;

hver R^{10} er uavhengig hydrogen, acyl, C1-C3-alkyl, heteroalkyl eller hydroksyalkyl;

R¹¹ er halogenalkyl; og

m er null eller et heltall mellom 1 og 2.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori Y er O.
3. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R² er valgt fra gruppen som består av
 5 hydroksyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, -ZNR⁵R¹⁰, heterosyklyl og heterosyklylalkyl, hvori hvert av Z, heterosyklylet eller heterosyklylalkylet er uavhengig valgfritt substituert med R⁹.
4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori heterosyklylet til heterosyklylalkylet uavhengig er azetidinyll, metylazetidinyll, etylazetidinyll, isopropylazetidinyll,
 10 difluorazetidinyll, syklopropylazetidinyll, tetrahydropyranylazetidinyll, tetrahydropyranyl, pyrrolidinyll, metylpyrrolidinyll, dimetylpyrrolidinyll, isopropylpyrrolidinyll, sykloalkylalkylpyrrolidinyll, hydroksypyrrolidinyll, fluorpyrrolidinyll, difluorpyrrolidinyll, (N-metyl)fluorpyrrolidinyll, (N-metyl)difluorpyrrolidinyll, metoksyetylpyrrolidinyll, (N-metyl)metoksyprylidinyll, piperazinyll, dimetylaminylpyrrolidinyll, morfolinyll,
 15 metylmorfolinyll, etylmorfolinyll, isopropylmorfolinyll, oksetanyll, 1,4-oksaazepanyll, piperidinyll, metylpiperidinyll, acylpiperidinyll, cyanopiperidinyll, sykloalkylpiperidinyll, halogenpiperidinyll, dihalogenpiperidinyll, fluorpiperidinyll, difluorpiperidinyll, alkoksypiperidinyll, pyrrolidonyll, tiomorfolinyll-1,1-dioksid, 3-azabisyklo[3.1.0]heksanyll, oksa-5-azabisyklo[2.2.1]heptan-5-yl eller azabisyklo[2.2.1]heptan-2-yl.
- 20 5. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori (N-metyl)difluorpyrrolidinyll er 3,3-difluor-1-metylpyrrolidinyll.
6. Forbindelsen ifølge krav 4, hvori heterosyklylet er N-metylpyrrolidinyll.
7. Forbindelsen ifølge krav 3, hvori R² er dialkylaminylalkyl valgfritt substituert med én eller flere R⁹.
- 25 8. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R⁴ er aryl valgfritt substituert med én eller flere R⁷.
9. Forbindelsen ifølge krav 8, hvori arylet er valgt fra gruppen som består av fenyl og naftyl valgfritt substituert med én eller flere R⁷.

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvori fenylet og naftylet er hver valgfritt substituert med én eller flere R^7 valgt fra gruppen som består av cyano, halogen, hydroksyl, C1-C6-alkyl, hydroksyalkyl, Q-halogenalkyl, sykloalkyl og alkoksy.

11. Forbindelsen ifølge krav 10, hvori R^7 er valgt fra gruppen som består av
5 klor, fluor, brom, hydroksymetyl, metyl, etyl, isopropyl, metoksy, trifluormetyl, hydroksyl, syklopropyl og cyano.

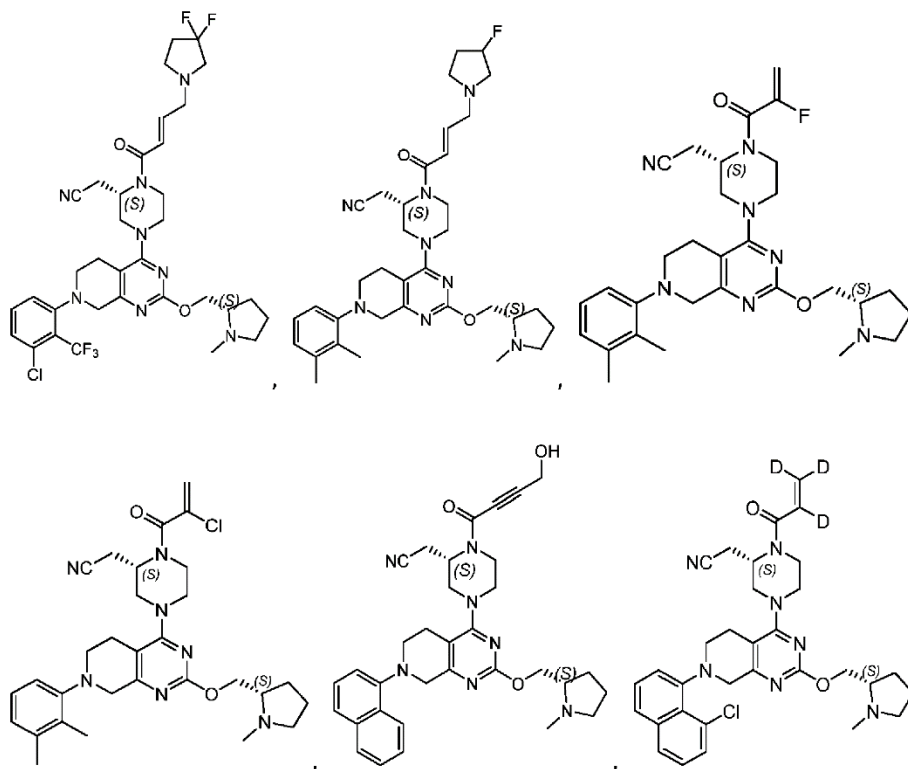
12. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori m er null.

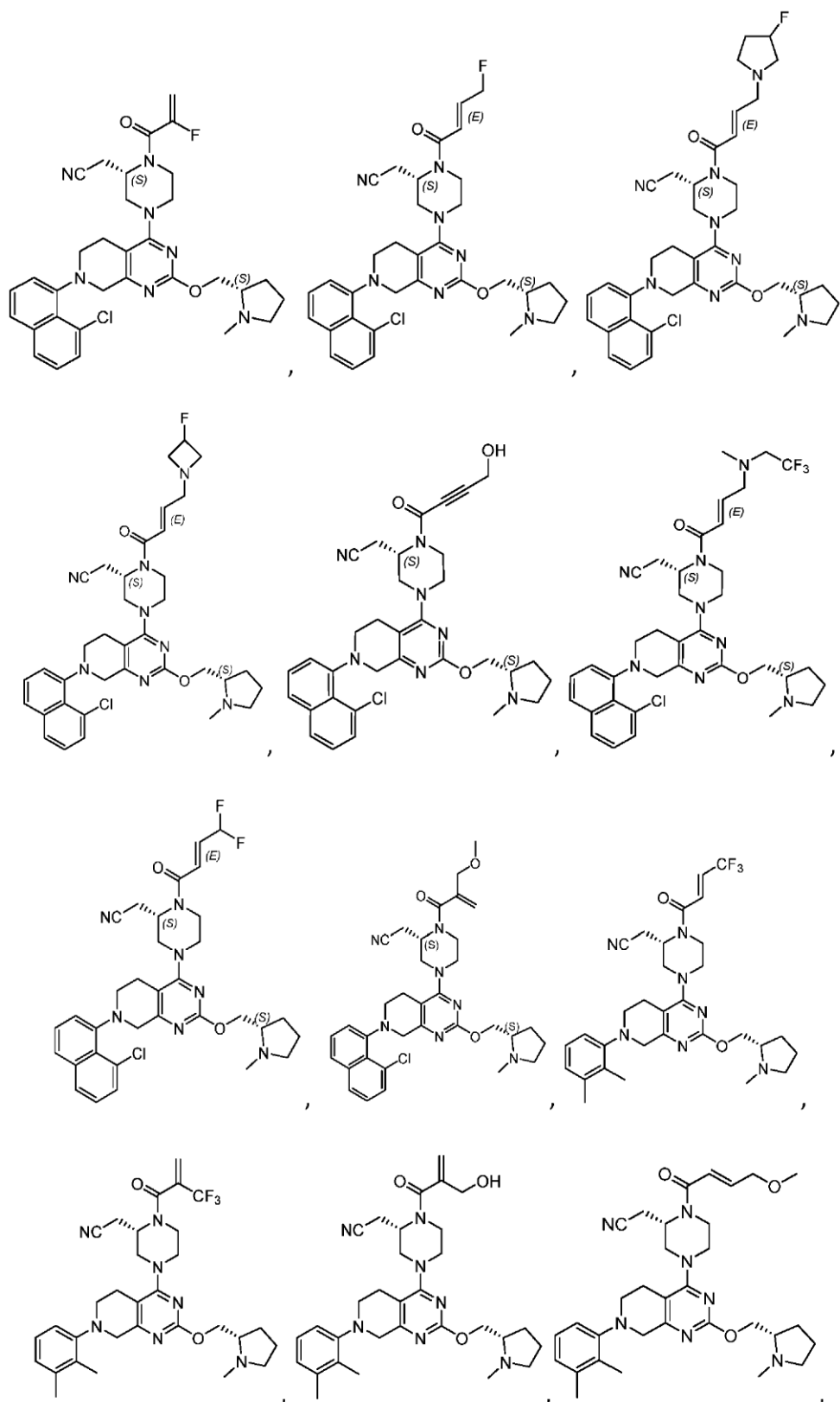
13. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori L er en binding.

14. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^8 er heteroalkyl, C2-C4-alkynyl, eller
10 C1- C3-alkyl valgfritt substituert med halogen, $-OR^5$, cyano eller heteroaryl.

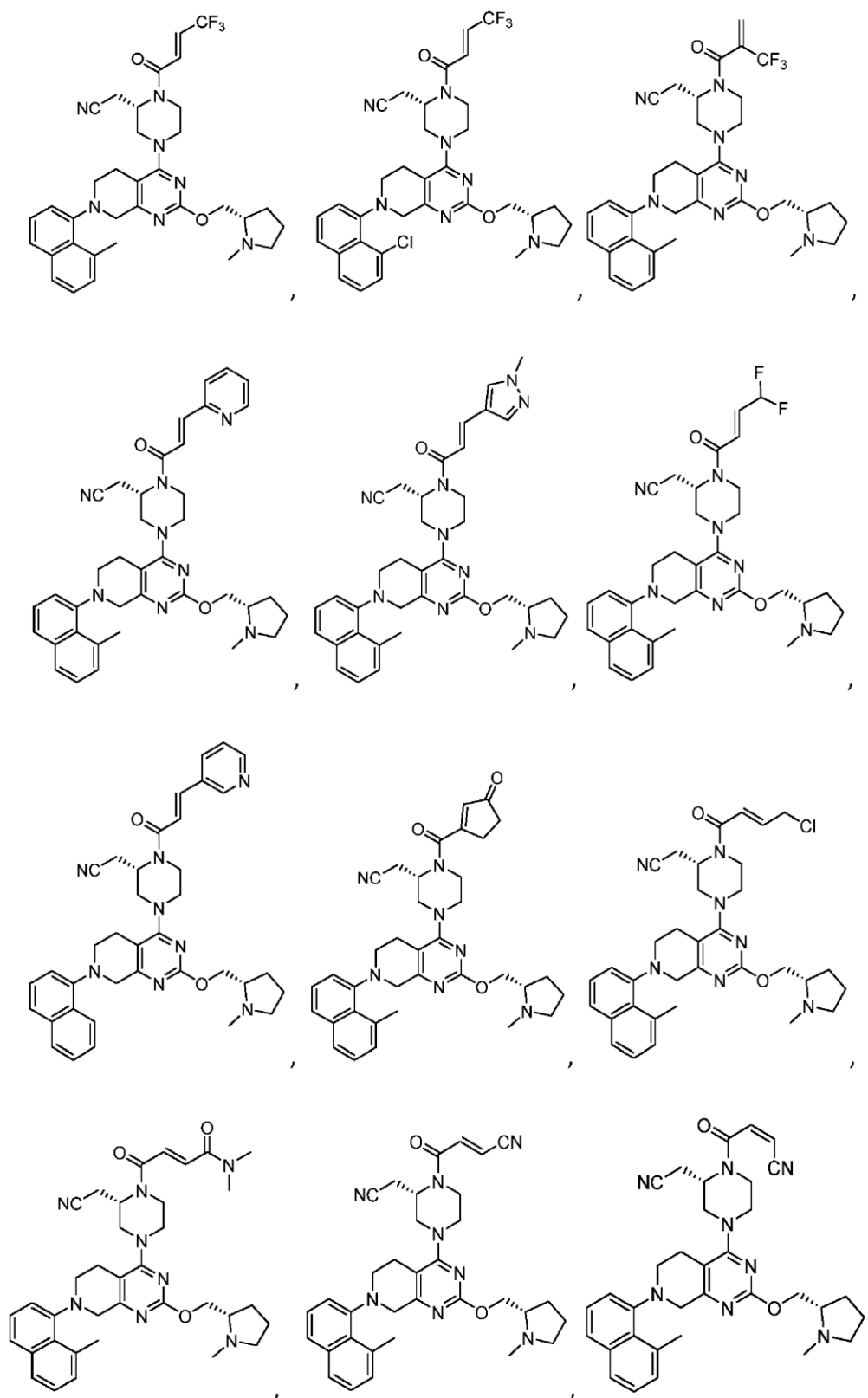
15. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori R^8 er C1-C3-alkyl valgfritt substituert med cyano, fortrinnsvis hvori R^8 er cyanometyl.

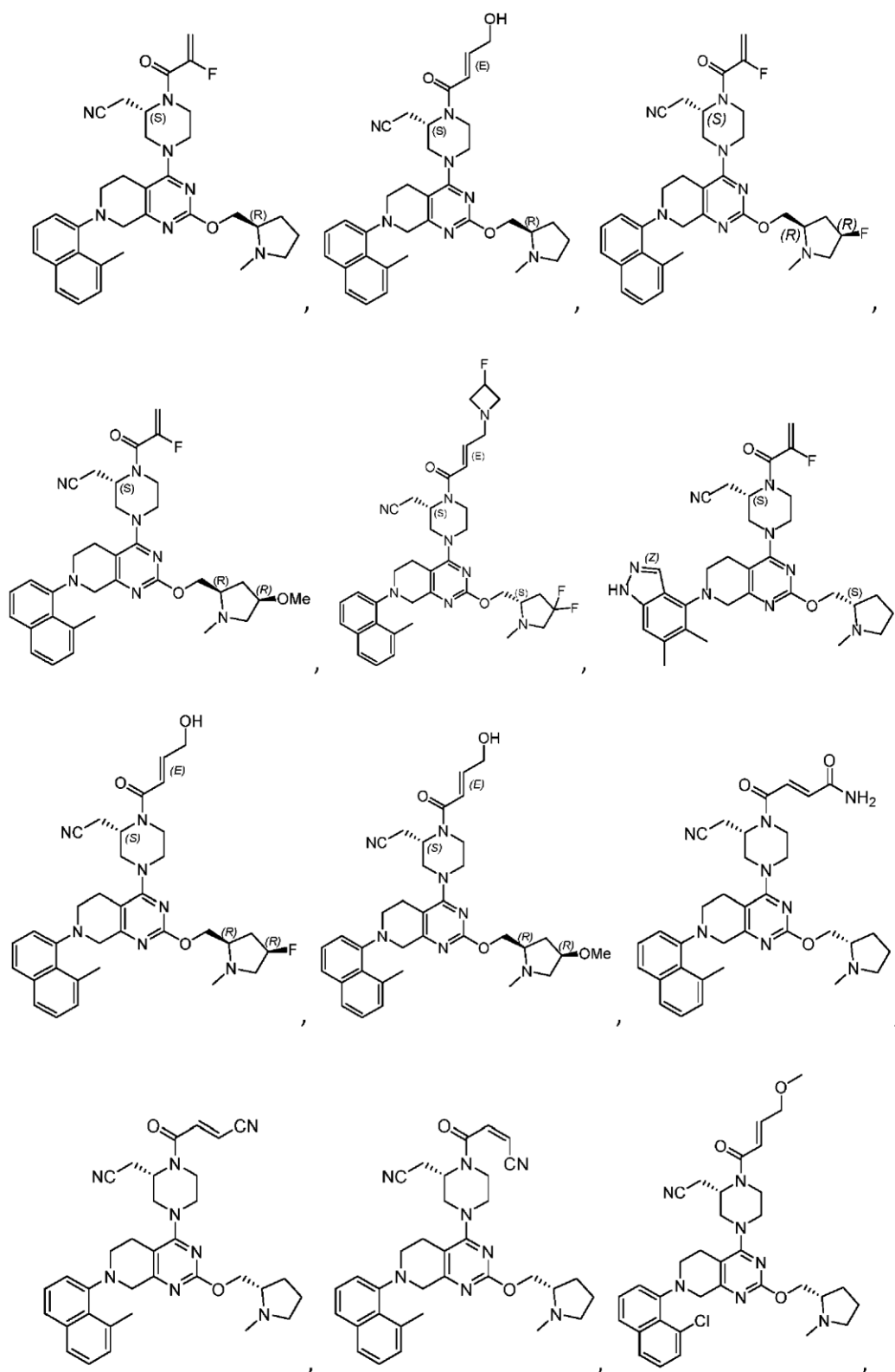
16. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er:

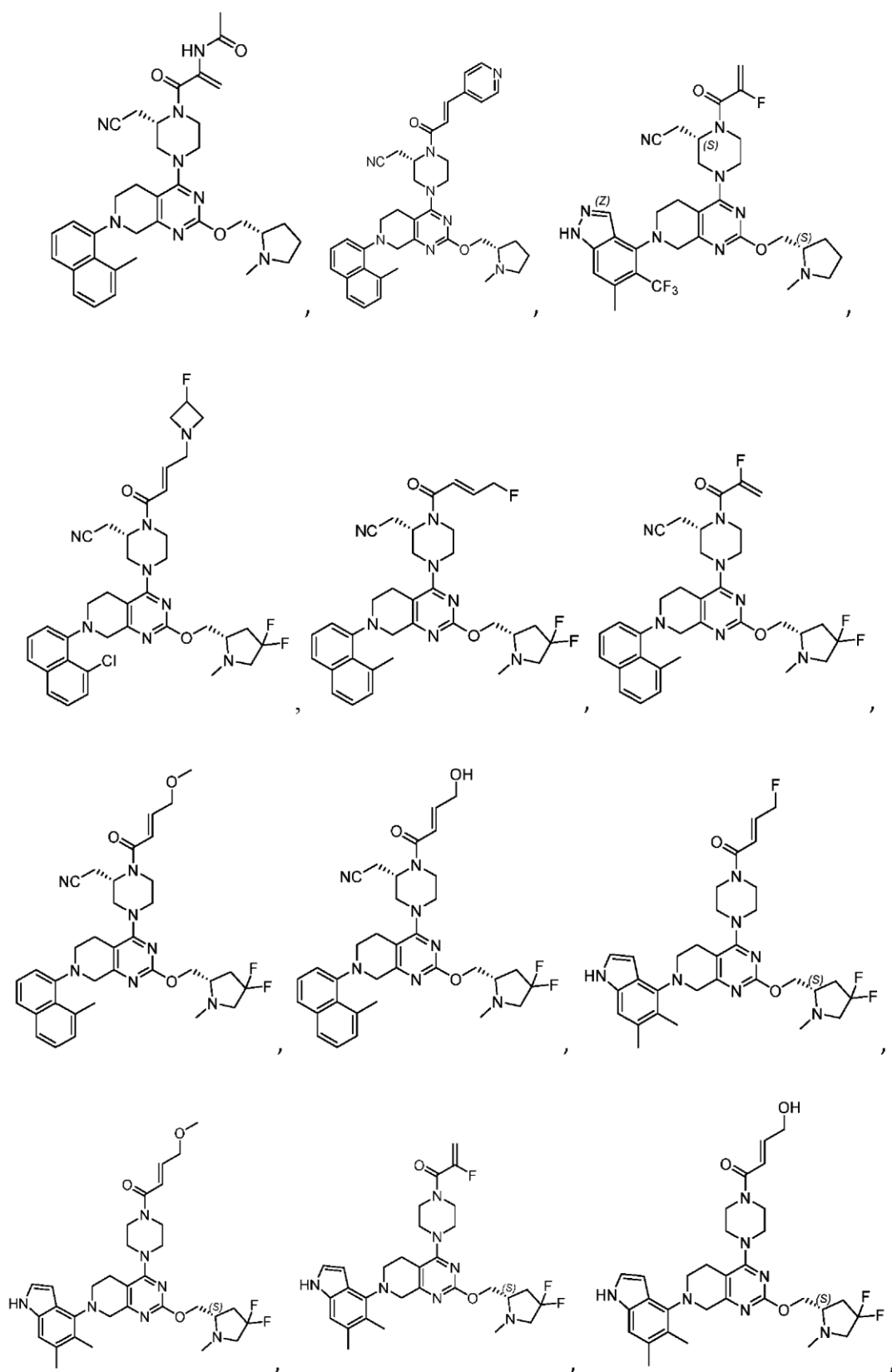


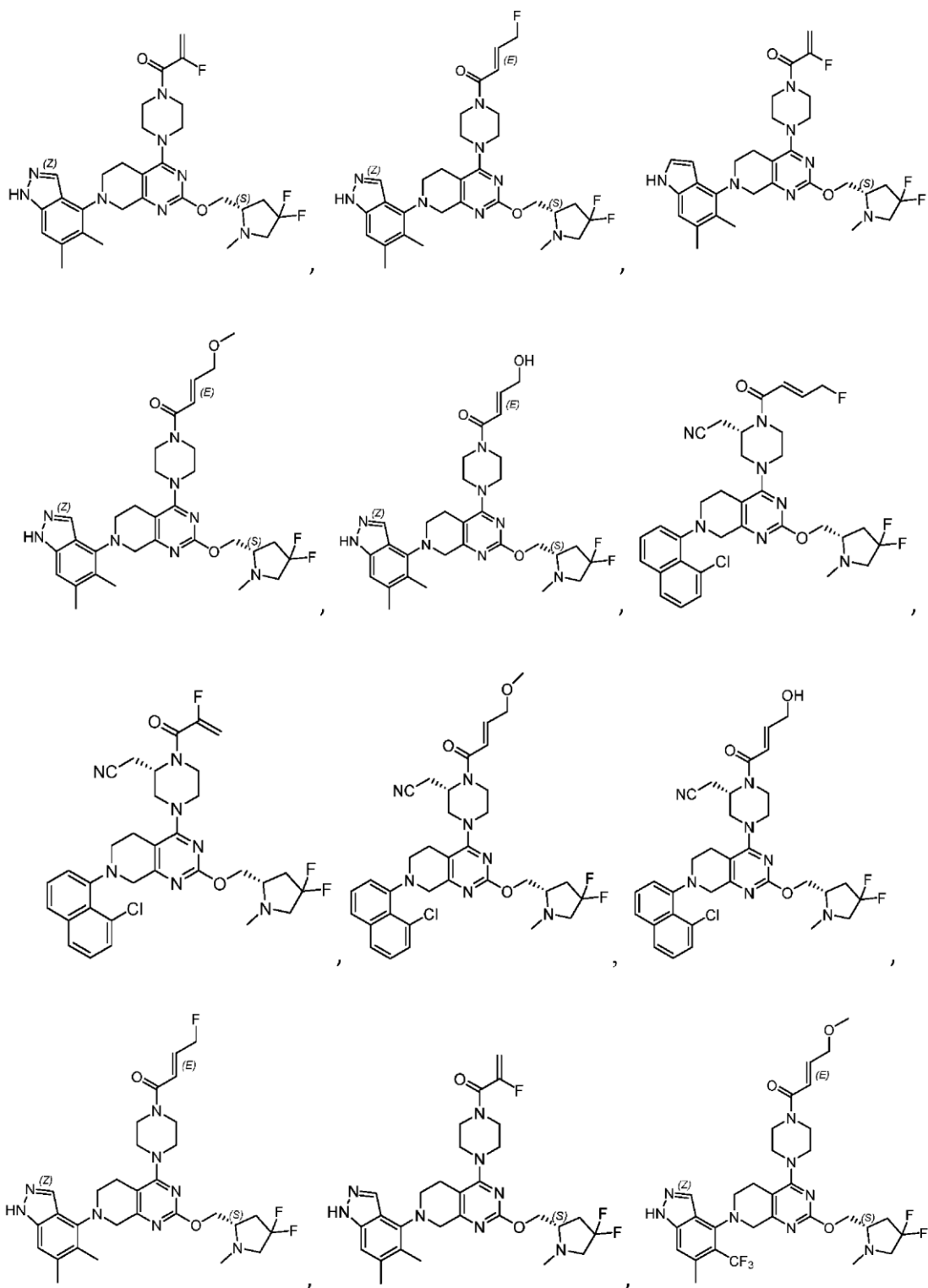


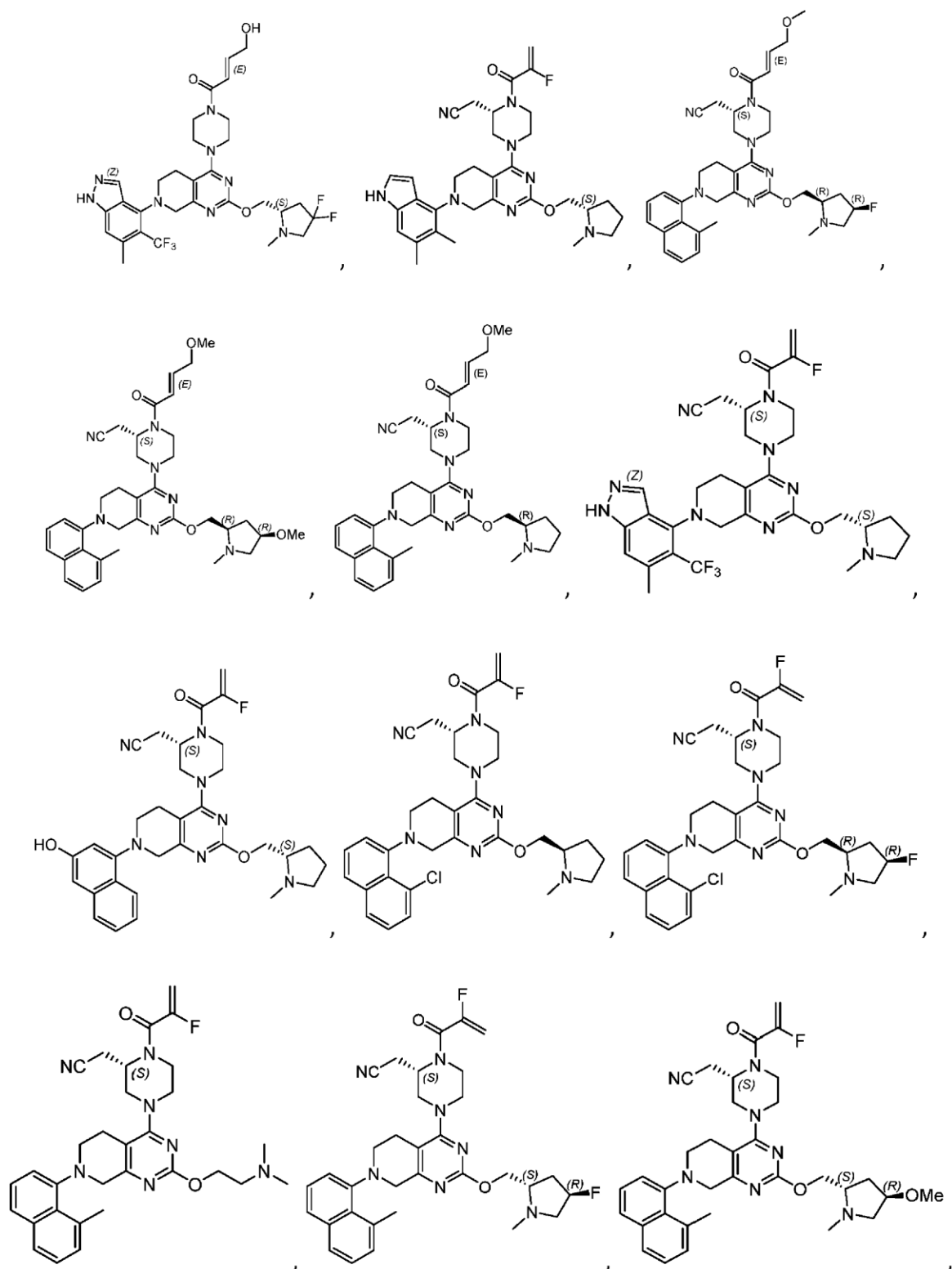
6



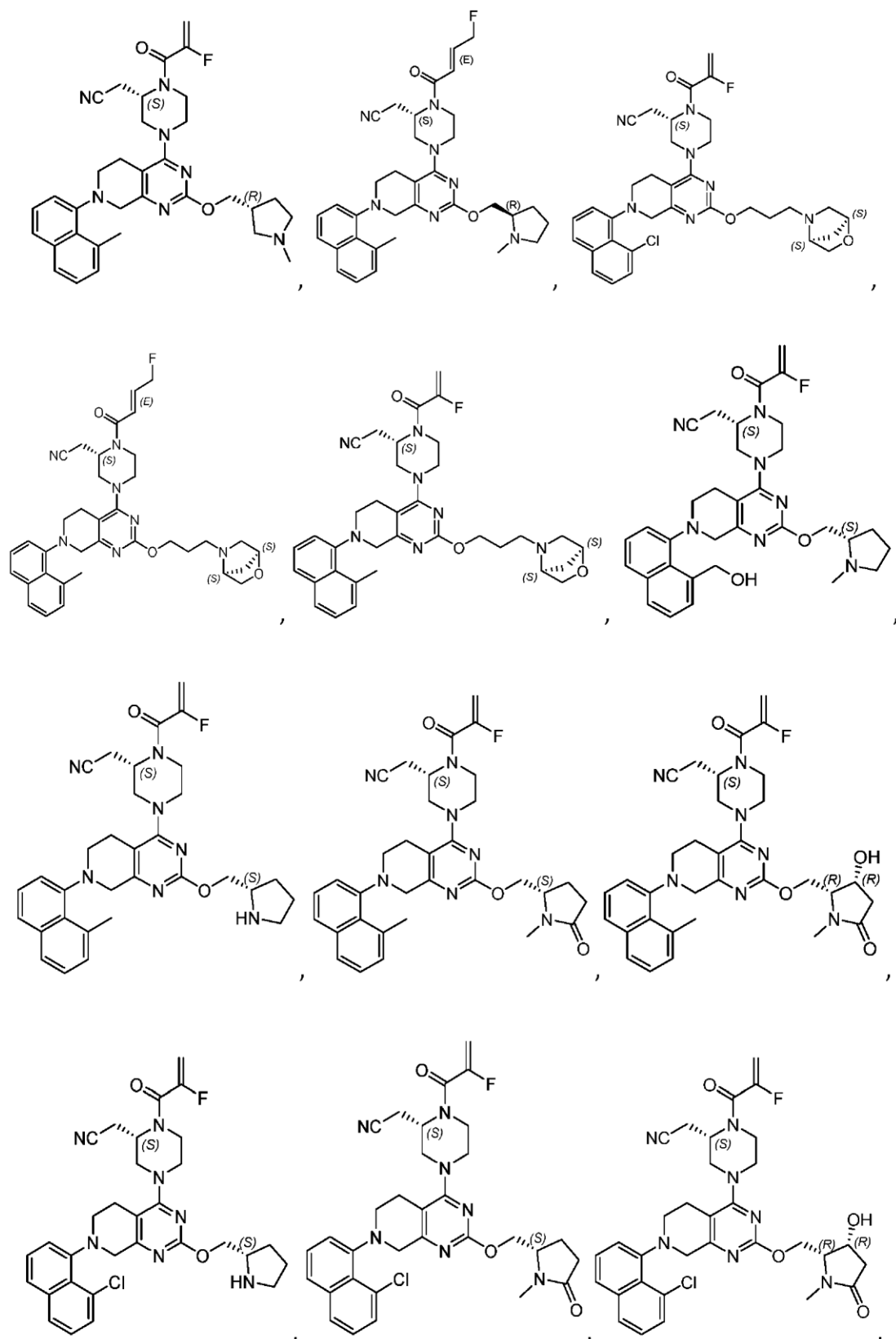




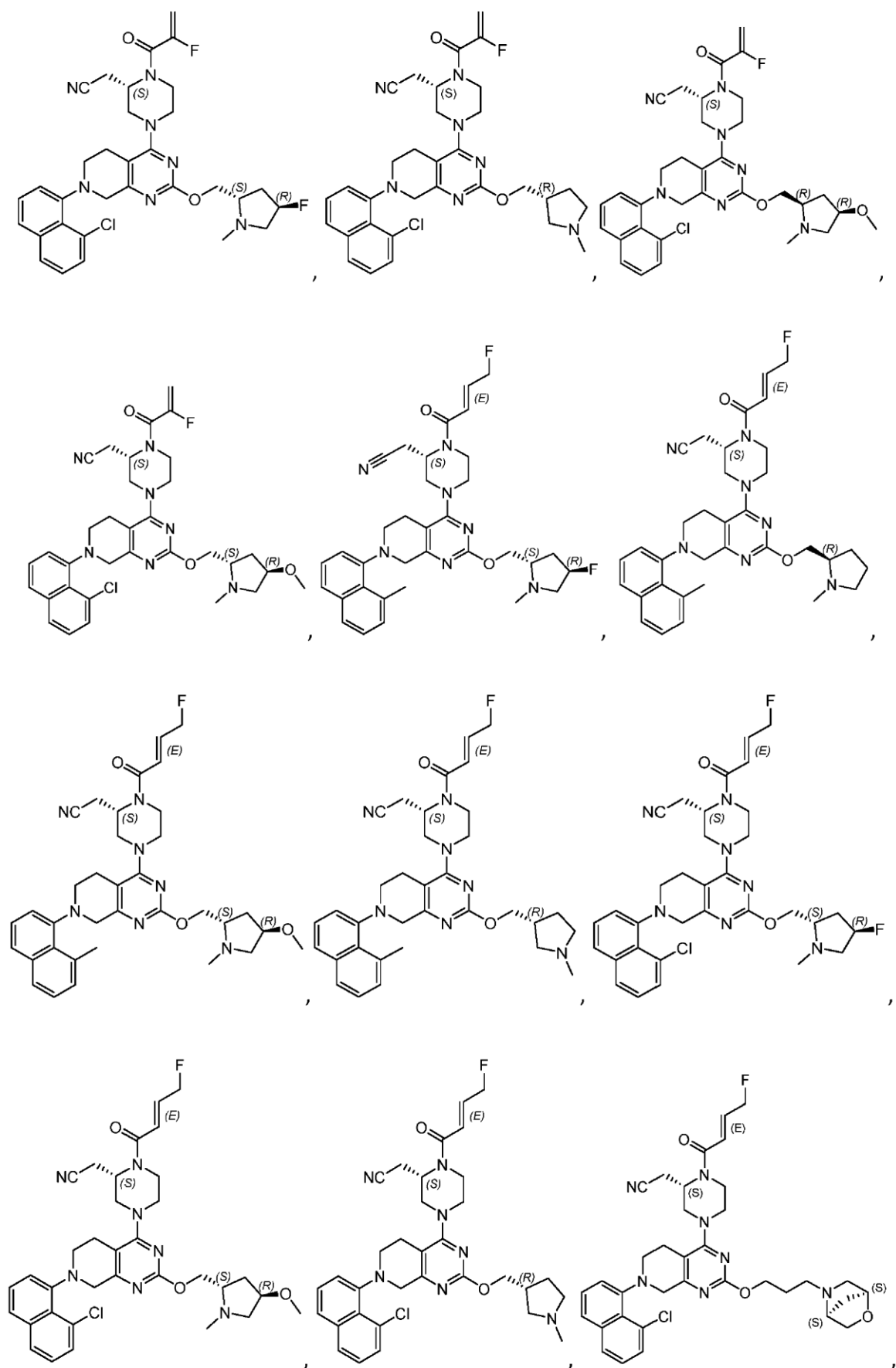


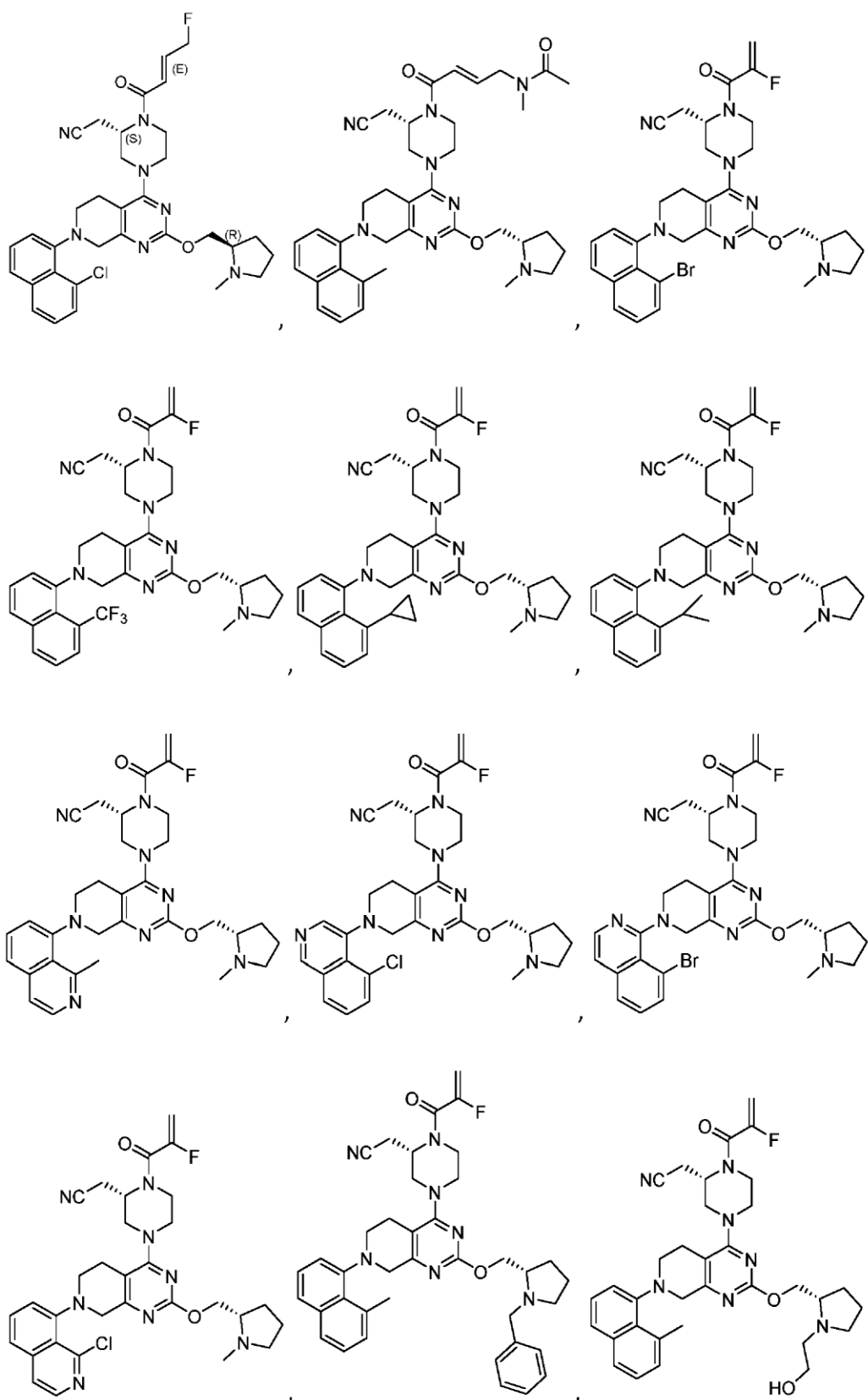


12

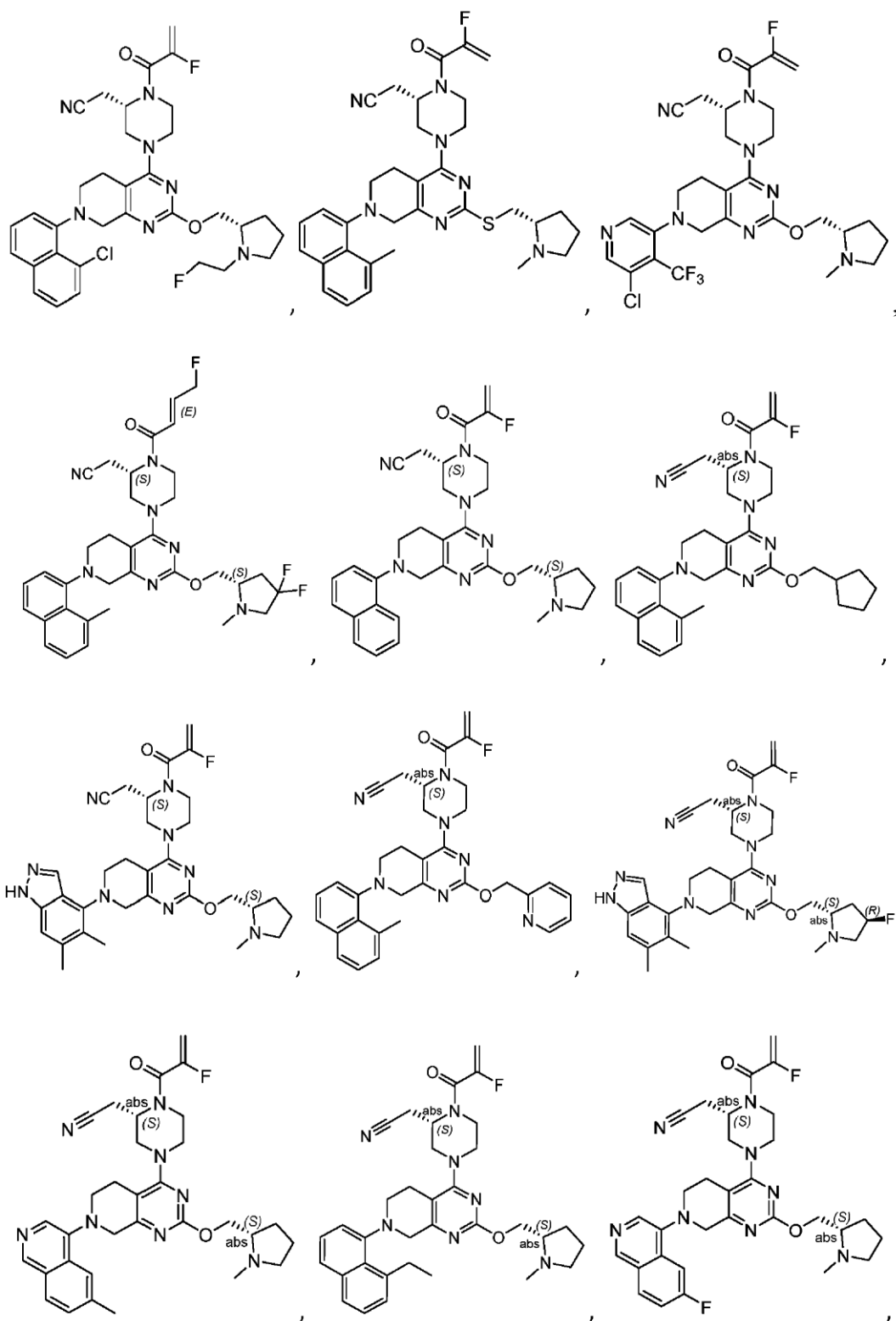


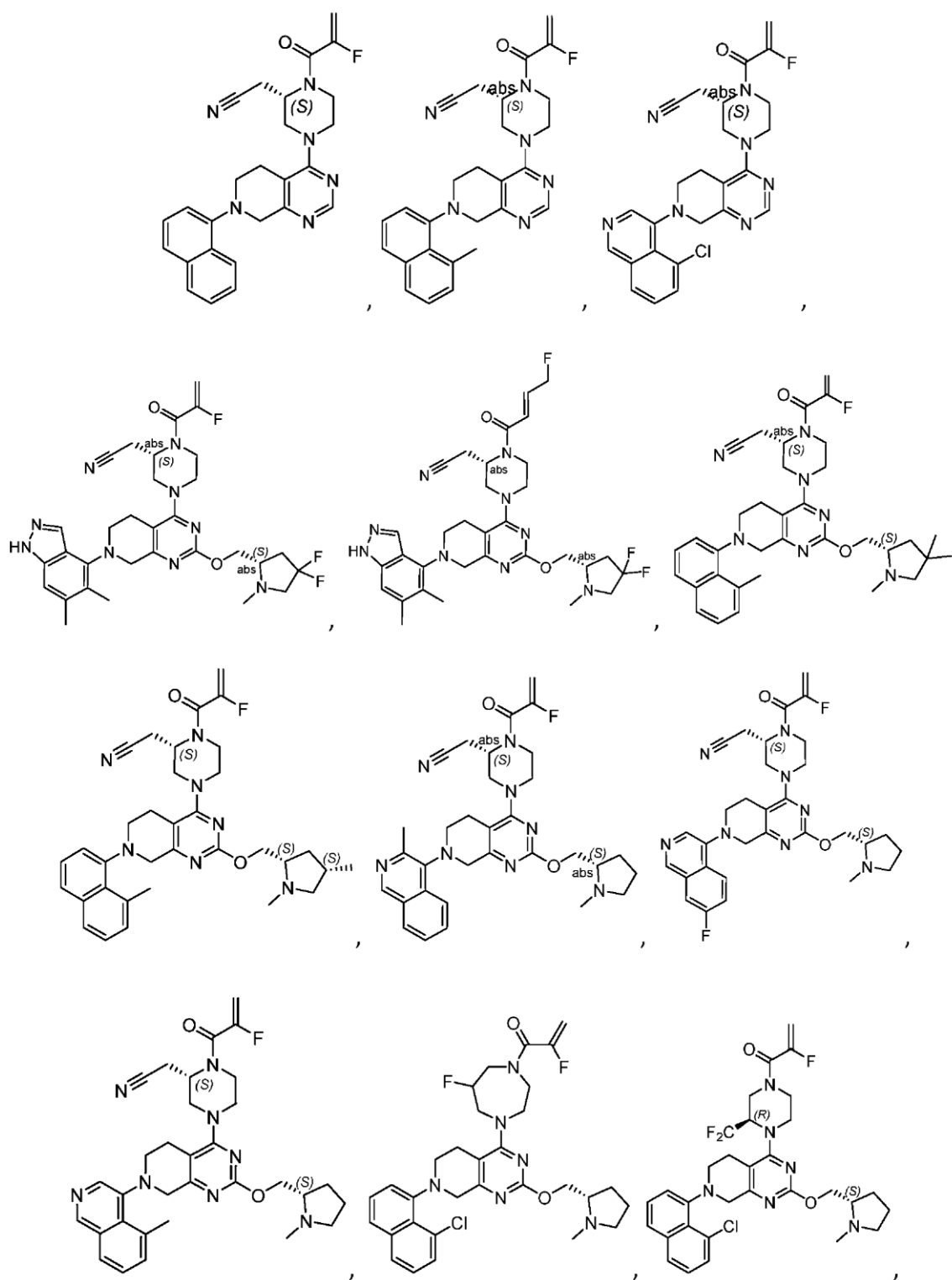
13

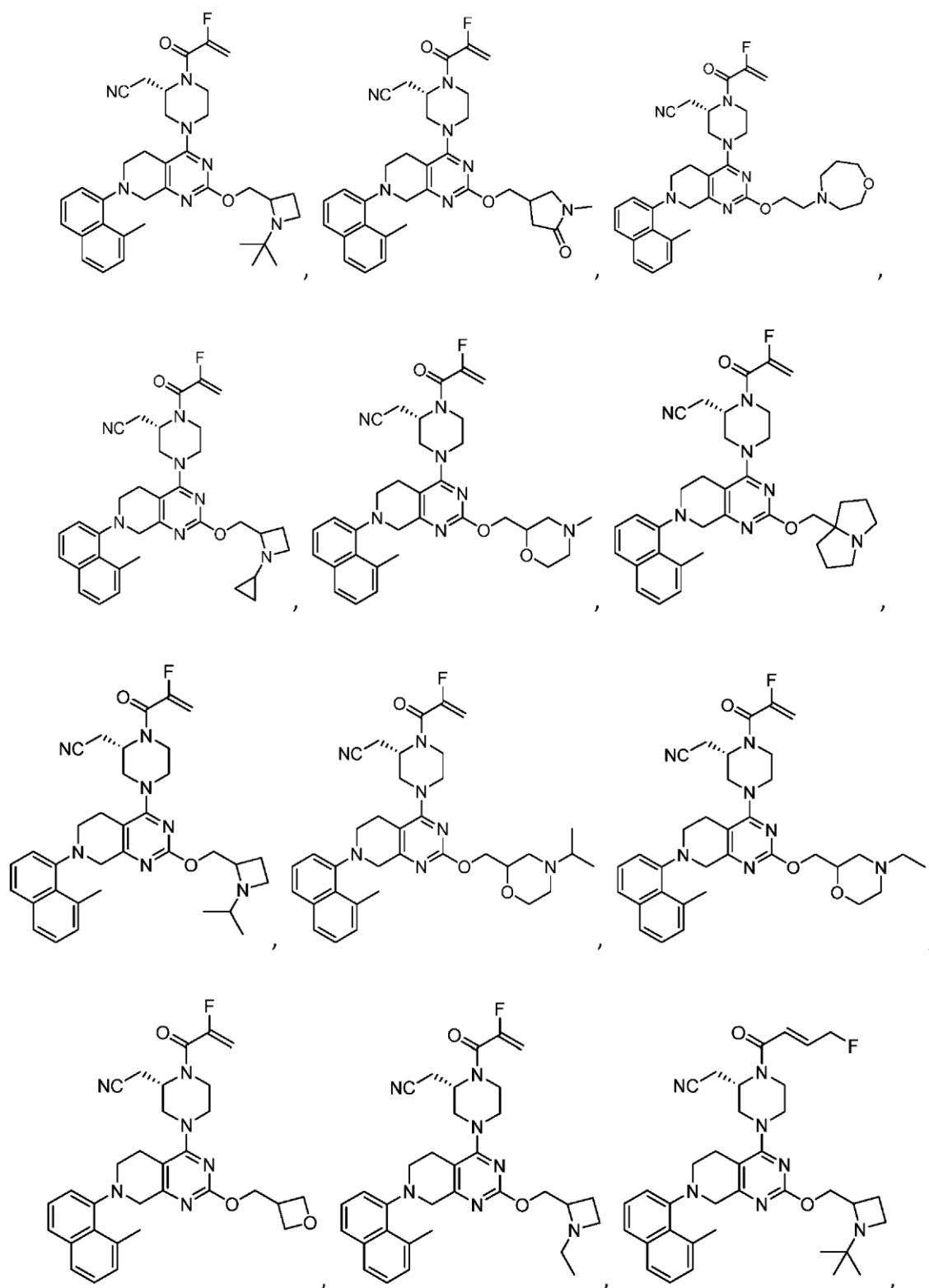


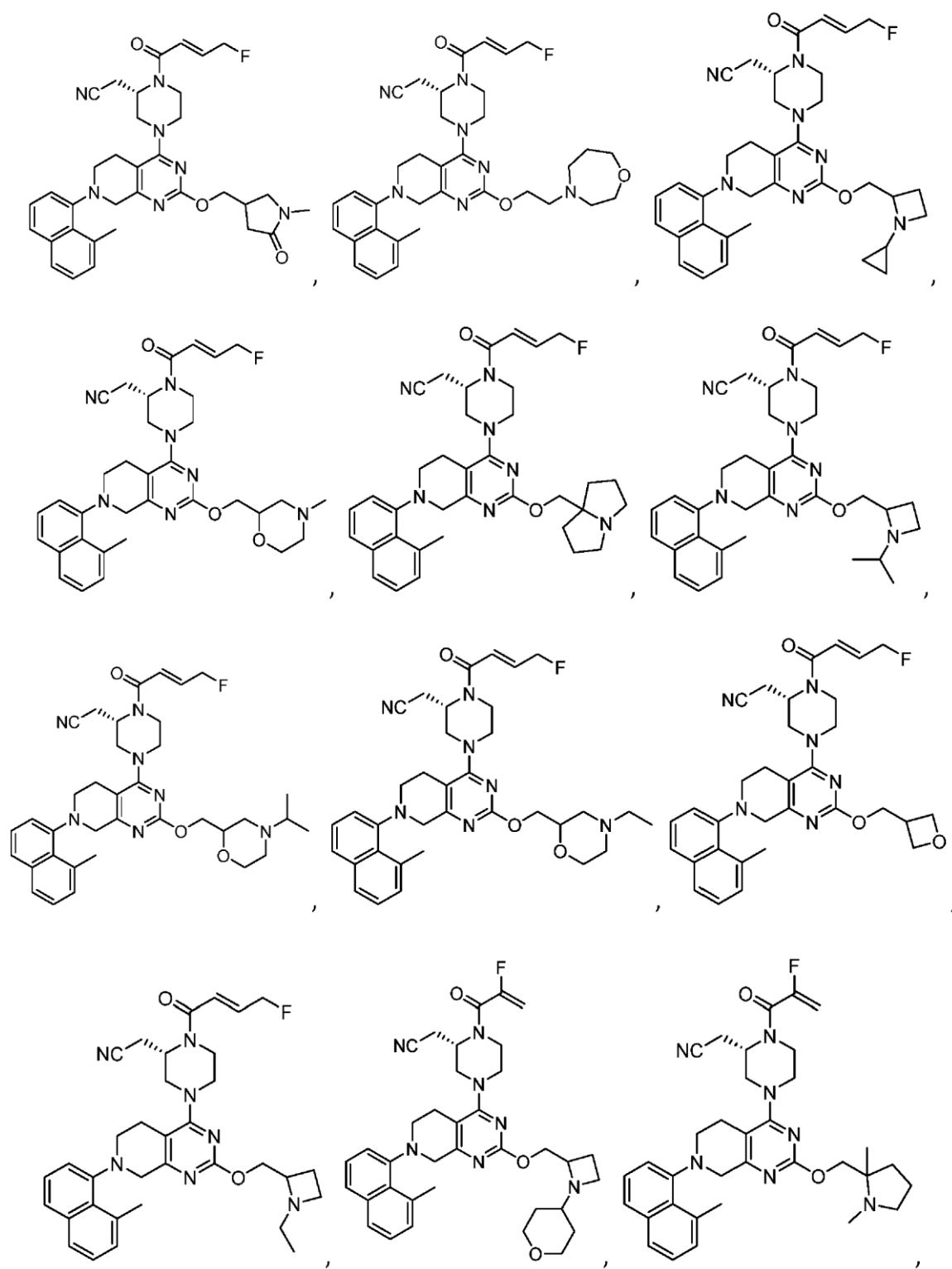


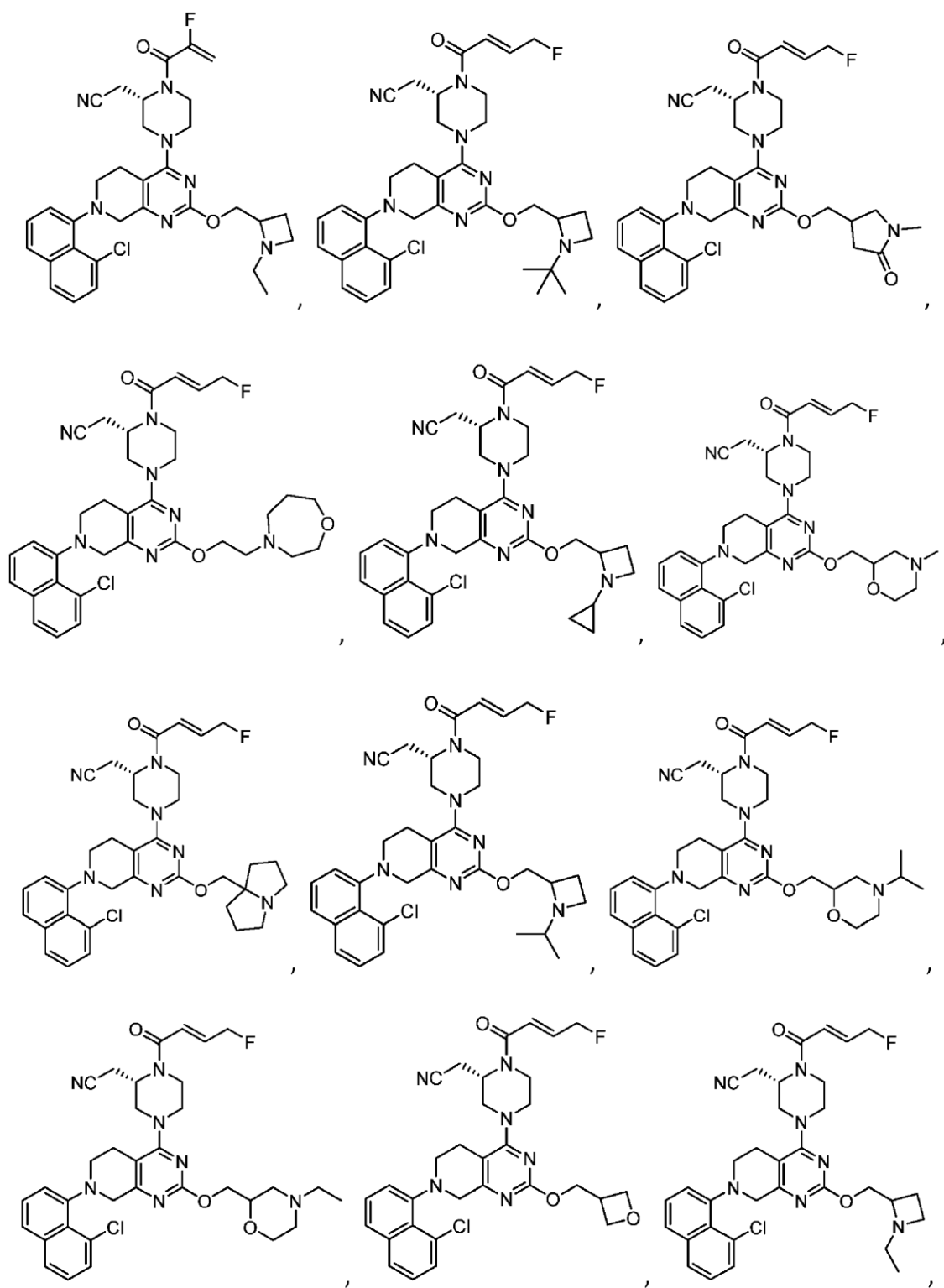
15

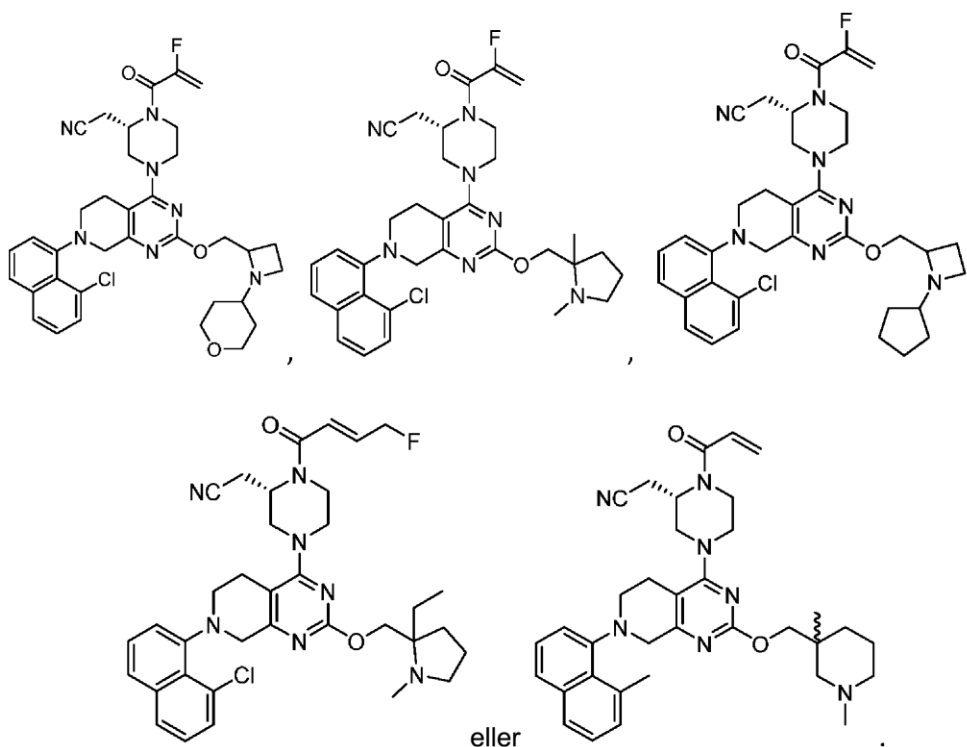




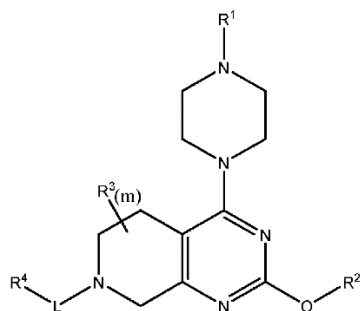








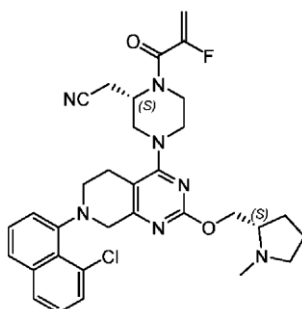
17. Forbindelsen ifølge krav 1, hvori forbindelsen er av formel II-B:



Formel II-B

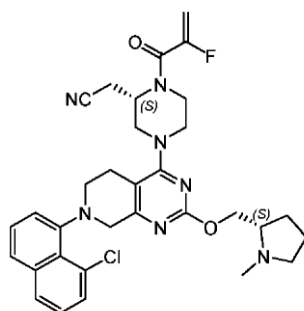
der piperazinylingen er valgfritt substituert med R^8 , og R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , L og m er som definert i krav 1.

18. Forbindelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen har den følgende strukturen:

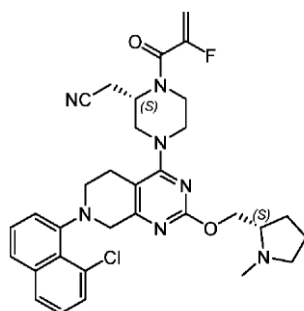


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

19. Forbindelse ifølge krav 18, hvori forbindelsen har den følgende strukturen:



20. Forbindelse ifølge krav 18, hvori forbindelsen er et farmasøytisk
5 akseptabelt salt av forbindelsen med den følgende strukturen:



21. Forbindelse ifølge kravene 18–20 for anvendelse i en fremgangsmåte for
behandling av ikke-småcellet lungekreft, fremgangsmåten omfattende
administrering til en pasient som har ikke-småcellet lungekreft av en terapeutisk
10 effektiv mengde av en forbindelse ifølge kravene 18–20 eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav, alene eller kombinert med en farmasøytisk akseptabel
bærer, eksipiens eller fortynningsmidler.

22. Forbindelse ifølge kravene 18–20 for anvendelse i en fremgangsmåte for
behandling av kreft, fremgangsmåten omfattende administrering til en pasient
15 som har kreft av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge kravene
18–20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, alene eller kombinert med en
farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller fortynningsmidler, hvori kreften er
en svulsttype valgt fra karsinomer og sarkomer fra astrocytt, bryst, livmorhals,
kolorektal, livmorslimhinne, spiserør, mage, hode og hals, hepatocellulært,
20 strupehode, lunge, munn, eggstokk, prostata og skjoldbrusk.

23. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

24. In vitro-fremgangsmåte for inhibering av KRas G12C-aktivitet i en celle, omfattende å bringe cellen der inhibering av KRas G12C-aktivitet er ønsket i kontakt med en effektiv mengde av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, farmasøytisk akseptable salter derav eller farmasøytiske sammensetninger som inneholder forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, eller farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en KRas G12C-assosiert kreft, fremgangsmåten omfattende administrering til en pasient som har kreft av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 20, alene eller kombinert med en farmasøytisk akseptabel bærer, eksipiens eller fortynningsmidler, hvori kreften er valgt fra gruppen som består av Hjerte: sarkom valgt fra angiosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom og liposom, myksom, rabdomyom, fibrom, lipom og teratom; Lunge: bronkogent karsinom valgt fra plateepitel, udifferensiert småcellet, udifferensiert storcellet og adenokarsinom, alveolært bronkiolært karsinom, bronkialt adenom, sarkom, lymfom, kondromatøst hamartom, mesoteliom; Gastrointestinalt: spiserør valgt fra plateepitelkarsinom, adenokarsinom, leiomyosarkom og lymfom, mage valgt fra karsinom, lymfom og leiomyosarkom, bukspyttkjertel valgt fra duktalt adenokarsinom, insulinom, glukagonom, gastrinom, karsinoide svulster og vipom, tynntarm valgt fra adenokarsinom, lymfom, karsinoide svulster, Kaposi sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, nevrofibrom og fibrom, tykktarm valgt fra adenokarsinom, tubulært adenom, villøst adenom, hamartom og leiomyom; Urogenitalkanal: nyre valgt fra adenokarsinom, Wilms svulst/nefroblastom, lymfom og leukemi, blære og urinrør valgt fra plateepitelkarsinom, overgangscellekarsinom og adenokarsinom, prostata valgt fra adenokarsinom og sarkom, testikler valgt fra seminom, teratom, embryonalt karsinom, teratokarsinom, koriokarsinom, sarkom, interstitielt cellekarsinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoide svulster og lipom; Lever: hepatom/hepatocellulært karsinom, kolangiokarsinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocellulært adenom,

hemangiom; Galleveier: galleblærekarzinom, ampullært karzinom, kolangiokarzinom; Bein: osteogent sarkom/osteosarkom, fibrosarkom, ondartet fibrøst histiocytt, kondrosarkom, Ewings sarkom, ondartet lymfom, retikulumcellesarkom, multippelt myelom, ondartet kjempecelletumor, chordom, osteokondrom/osteokartilaginøse eksostoser, godartet kondrom, kondroblastom, kondromyksomfibrom, osteoid osteom og kjempecelletumorer; Nervesystem: hodeskalle valgt fra osteom, hemangiom, granulom, xantom og osteitis deformans, hjernehinne valgt fra meningeom, meningiosarkom og gliomatose, hjerne valgt fra astrocytt, medulloblastom, gliom, ependymom, germinom, pinealom, glioblastoma multiform, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom og medfødte svulster, ryggmarg valgt fra neurofibrom, meningeom, gliom og sarkom); Gynekologisk: livmor valgt fra endometriekarzinom valgt fra serøst cystadenokarzinom, mucinøst cystadenokarzinom og uklassifisert karzinom, granulosa-tekalcelletumorer, Sertoli-Leydig celletumorer, dysgerminom og ondartet teratom, vulva valgt fra plateepitelkarzinom, intraepitelt karzinom, adenokarzinom, fibrosarkom og melanom), vagina valgt fra klarcellet karzinom, plateepitelkarzinom, botryoid sarkom/embryonalt rhabdomyosarkom, egglederkarzinom; Hematologisk: blod valgt fra akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, akutt lymfatisk leukemi, kronisk lymfatisk leukemi, myeloproliferative sykdommer, multippelt myelom og myelodysplastisk syndrom, Hodgkins sykdom, ondartet lymfom, non-Hodgkins lymfom; Hud: ondartet melanom, basalcellekarzinom, plateepitelkarzinom, Kaposi sarkom, moles dysplastiske nevi, lipom, angiom, dermatofibrom, keloider, psoriasis; og Binyrene: neuroblastom.

26. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 25, hvori den terapeutisk effektive mengde av forbindelsen er mellom ca. 0,01 og 100 mg/kg per dag.

27. Forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse ifølge krav 25 eller 26, hvori kreften er ikke-småcellet lungekreft.
