(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: **HR P20211642 T1**

HR P20211642 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
C07D 275/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) ***C07D 471/08*** (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01) ***C07D 487/10*** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) ***C07D 239/80*** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) ***C07D 401/04*** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) ***A61K 31/428*** (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) ***A61K 31/437*** (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) ***A61K 31/519*** (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) ***A61K 31/4985*** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 21.01.2022.

(21) Broj predmeta: P20211642T

(22) Datum podnošenja : 21.12.2017.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2017067801
Datum podnošenja međunarodne prijave: 21.12.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 17832646.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 21.12.2017.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2018119183
Datum međunarodne objave: 28.06.2018.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3558955 A2
Datum objave europske prijave patenta: 30.10.2019.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3558955 B1
Datum objave europskog patenta: 11.08.2021.

(31) Broj prve prijave: 201662438334 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 22.12.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(73) Nositelj patenta: **Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, US**

(72) Izumitelji:
Brian Alan Lanman, 6000 De Soto Avenue 305, Woodland Hills, CA 91367, US
Victor J. Cee, 2881 Capella Way, Thousand Oaks, CA 91362, US
Alexander J. Pickrell, 4435 Regents Court, Westlake Village, CA 91361, US
Anthony B. Reed, 3031 Charlotte Street, Newbury Park, CA 91320, US
Kevin C Yang, 8871 Camino Real Avenue, San Gabriel, CA 91775, US
David John Kopecky, 1300 N. Street NW, Apt.415, Washington, DC 20005, US
Hui-Ling Wang, 822 Lynnmere Drive, Thousand Oaks, CA 91360, US
Patricia Lopez, 5614 Le Sage Avenue, Woodland Hills, CA 91367, US
Kate Ashton, 4435 Regents Court, Westlake Village, CA 91361, US
Shon Booker, 15243 Camarillo Street, Sherman Oaks, CA 91403, US
Christopher M. Tegley, 804 87th Street, Daly City, CA 94015, US

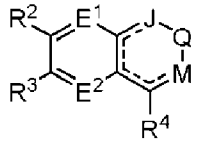
(74) Zastupnik: PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **DERIVATI BENZIZOTIAZOLA, IZOTIAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, KINAZOLINA, FTALAZINA, PIRIDO[2,3-D]PIRIDAZINA I PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDINA KAO INHIBITORI KRAS G12C ZA LIJEČENJE RAKA PLUĆA, GUŠTERAČE ILI KOLOREKTALNOG KARCINOMA**

HR P20211642 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj koji ima strukturu formule (II)



(II)

naznačen time što

E^1 i E^2 su svaki neovisno N ili CR^1;

J je N, NR^{10}, ili CR^{10};

M je N, NR^{13}, ili CR^{13};

---

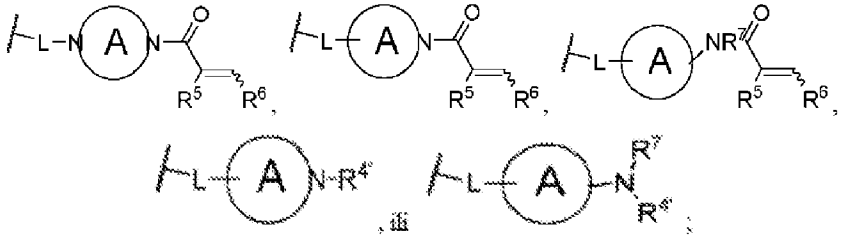
je jednostruka ili dvostruka veza prema potrebi kako bi svakom atomu dala njegovu normalnu valenciju;

R^1 je neovisno H, hidroksi, C_{1-6}alkil, C_{1-4}haloalkil, C_{1-4}alkoksi, NH-C_{1-4}alkil, N(C_{1-4}alkil)$_2$, cijano, ili halo;

R^2 je halo, C_{1-6}alkil, C_{1-6}haloalkil, OR', N(R')$_2$, C_{2-3}alkenil, C_{2-3}alkinil, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, ili C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heteroaril, i svaki R' je neovisno H, C_{1-6}alkil, C_{1-6}haloalkil, C_{3-14}cikloalkil, C_{2-14}heterocikloalkil, C_{2-3}alkenil, C_{2-3}alkinil, aril, ili heteroaril, ili dva R' supstituenta, zajedno s atomom dušika na koji su spojeni, tvore 3-7-člani prsten;

R^3 je halo, C_{1-3}alkil, C_{1-2}haloalkil, C_{1-3}alkoksi, C_{3-4}cikloalkil, C_{2-14}heterocikloalkil, C_{2-3} alkenil, C_{2-3}alkinil, aril, ili heteroaril;

R^4 je

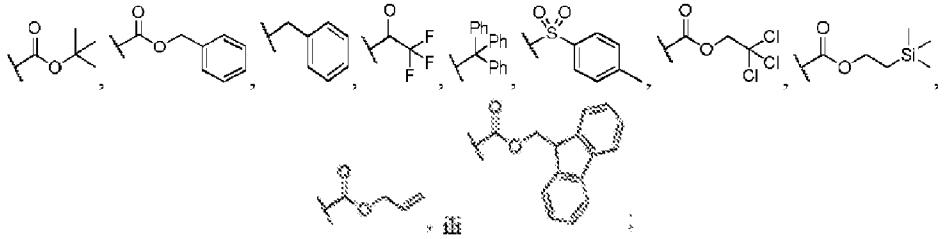


, ili

prsten A je monociklički 4-7 člani prsten ili biciklički, premošten, kondenziran, ili spiro 6-11 člani prsten, pri čemu je prsten A po izboru supstituiran s jednim do tri supstituenta odabrana od alkila, alkenila, alkinila, hidroksialkila, karboksilne kiseline ili estera, haloalkila, alkilamina, C(O)NH_2, okso, halo, cijano i izocijano;

L je veza, C_{1-6}alkilen, -O-C_{0-5}alkilen, -S-C_{0-5}alkilen, ili -NH-C_{0-5} alkilen, i za C_{2-6}alkilen, -O-C_{2-5}alkilen, -S-C_{2-5}alkilen, i NH-C_{2-5} alkilen, jedan atom ugljika alkilenske skupine može se po izboru zamijeniti s O, S, ili NH;

$R^{4'}$ je H, C_{1-8}alkil, C_{2-8}alkinil, C_{1-6}alkilen-O-C_{1-4}alkil, C_{1-6}alkilen-OH, C_{1-6} haloalkil, cikloalklil, heterocikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{2-14} heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, ili odabran od



, ili

R^5 i R^6 su svaki neovisno H, halo, C_{1-6}alkil, C_{2-6}alkinil, C_{1-6}alkilen-O-C_{1-4}alkil, C_{1-6}alkilen-OH, C_{1-6}haloalkil, C_{1-6}alkilenamin, C_{0-6} alkilen-amid, C_{0-3}alkilen-C(O)OH, C_{0-3}alkilen-C(O)OC_{1-4}alkil, C_{1-6}alkilen-O-aril, C_{0-3}alkilen-C(O)C_{1-4}alkilen-OH, cikloalkil, heterocikloalkil, aril, heteroaril, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heteroaril, ili cijano, ili R^5 i R^6, zajedno s atomima na koje su oni vezani, tvore 4-6 člani prsten;

R^7 je H ili C_{1-8}alkil, ili R^7 i R^5, zajedno s atomima na koje su oni vezani, tvore 4-6 člani prsten;

Q je CR^8R^9, $C{=}CR^8R^9$, C=O, C=S, ili $C{=}NR^8$;

R^8 i R^9 su svaki neovisno H, C_{1-3}alkil, hidroksi, C_{1-3}alkoksi, cijano, nitro, ili C_{3-6}cikloalkil, ili R^8 i R^9, uzeti zajedno s atomom ugljika na koji su oni vezani, mogu tvoriti 3-6 člani prsten;

R^{10} je C_{1-8}alkil, C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}heteroaril, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, C_{1-6}alkoksi, O-C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, O-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}heteroaril, O-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, O-C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, NH-C_{1-8}alkil, N(C_{1-8}alkil)$_2$, NH-C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, NH-C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heteroaril, NH-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, NH-C_{0-3} alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, halo, cijano, ili C_{1-6}alkilen-amin; i

R^{13} je C_{1-6}alkil, C_{1-6}haloalkil, C_{1-6}alkilenamin, ili C_{3-14}cikloalkil; ili

njegova farmaceutski prihvatljiva sol,

uz uvjet da

(1) kada J je NR^{10}, M je N ili CR^{13};
(2) kada M je NR^{13}, J je N ili CR^{10};
(3) kada J je CR^{10}, M je N ili NR^{13}; i
(4) kada M je CR^{13}, J je N ili NR^{10}

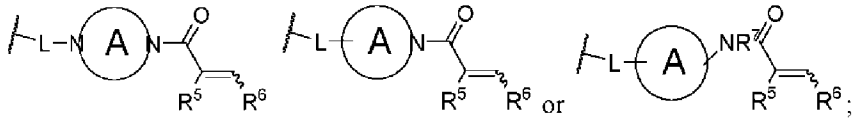
pri čemu je alkilni, alkilenski, alkenilni, alkinilni, alkoksi dio po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih između halo, trifluormetil, trifluormetoksi, hidroksi, alkoksi, nitro, cijano, alkilamino, C_{1-8}alkil, C_{2-8}alkenil, C_{2-8}alkinil, -NC, amino, - CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkil, -$OCOC_1$-Csalkil, C_3-C_{10} cikloalkil, C_3-C_{10}heterocikloalkil, C_5-C_{10}aril, i C_5-C_{10}heteroaril;

arilni dio je po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih između halo, C_{1-8}alkil, C_{2-8}alkenil, C_{2-8}alkinil, -CF_3, -OCF_3, -NO_2, -CN, -NC, -OH, alkoksi, amino, -CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkil, -$OCOC_1$-Csalkil, C_3-C_{10} cikloalkil, C_3-C_{10}heterocikloalkil, C_5-C_{10}aril, i C_5-C_{10}heteroaril;

heteroarilni, cikloalkilni, ili heterocikloalkilni dio je po izboru supstituiran s jednim ili više supstituenata neovisno odabranih između halo, C_{1-8}alkil, C_{2-8}alkenil, C_{2-8}alkinil, -OCF_3, -NO_2, -CN, -NC, -OH, alkoksi, amino, -CO_2H, -CO_2C_1-C_8alkil, -$OCOC_1$-Csalkil, C_3-C_{10}cikloalkil, C_3-C_{10}heterocikloalkil, C_5-C_{10}aril, i C_5-C_{10}heteroaril.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 naznačen time što:

R^1 je neovisno H, hidroksi, C_{1-4}alkil, C_{1-4}haloalkil, C_{1-4}alkoksi, NH-C_{1-4}alkil, N(C_{1-4}alkil)$_2$, cijano, ili halo;
R^3 je halo, C_{1-3}alkil, C_{1-2}haloalkil, C_{1-3}alkoksi, C_{3-4}cikloalkil, C_{2-3}alkenil, C_{2-3}alkinil, aril, ili heteroaril;
R^4 je



i

L je veza, C_{1-6}alkilen, -O-C_{0-5}alkilen, -S-C_{0-5}alkilen, ili -NH-C_{0-5} alkilen, i za C_{2-6}alkilen, -O-C_{2-5}alkilen, -S-C_{2-5}alkilen, i NH-C_{2-5} alkilen, jedan atom ugljika alkilenske skupine može se po izboru zamijeniti s O, S, ili NH.

3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što kada Q je C=O; i E^1 i E^2 su svaki CR^1; onda ili
(1) R^{10} je C_{1-3}alkilen-C_{6-14}aril, C_{1-3}alkilen-C_{3-14}heteroaril, C_{0-3}alkilen-C_{3-}scikloalkil, C_{1-3}alkilen-C_{2-7}heterocikloalkil, ili halo; ili
(2) R^{13} je C_{1-3}haloalkil ili C_{3-5}cikloalkil.

4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što:
a) J je NR^{10} i M je CR^{13}; ili
b) J je CR^{10} i M je NR^{13}; ili
c) J je N i M je NR^{13}; ili
d) J je NR^{10} i M je N.

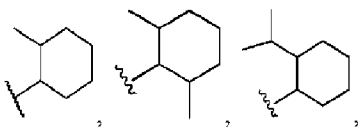
5. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačen time što:
a) Q je C=O; ili
b) Q je C=S; ili
c) Q je C=NR^8; po izboru pri čemu R^8 je C_{1-2}alkil.

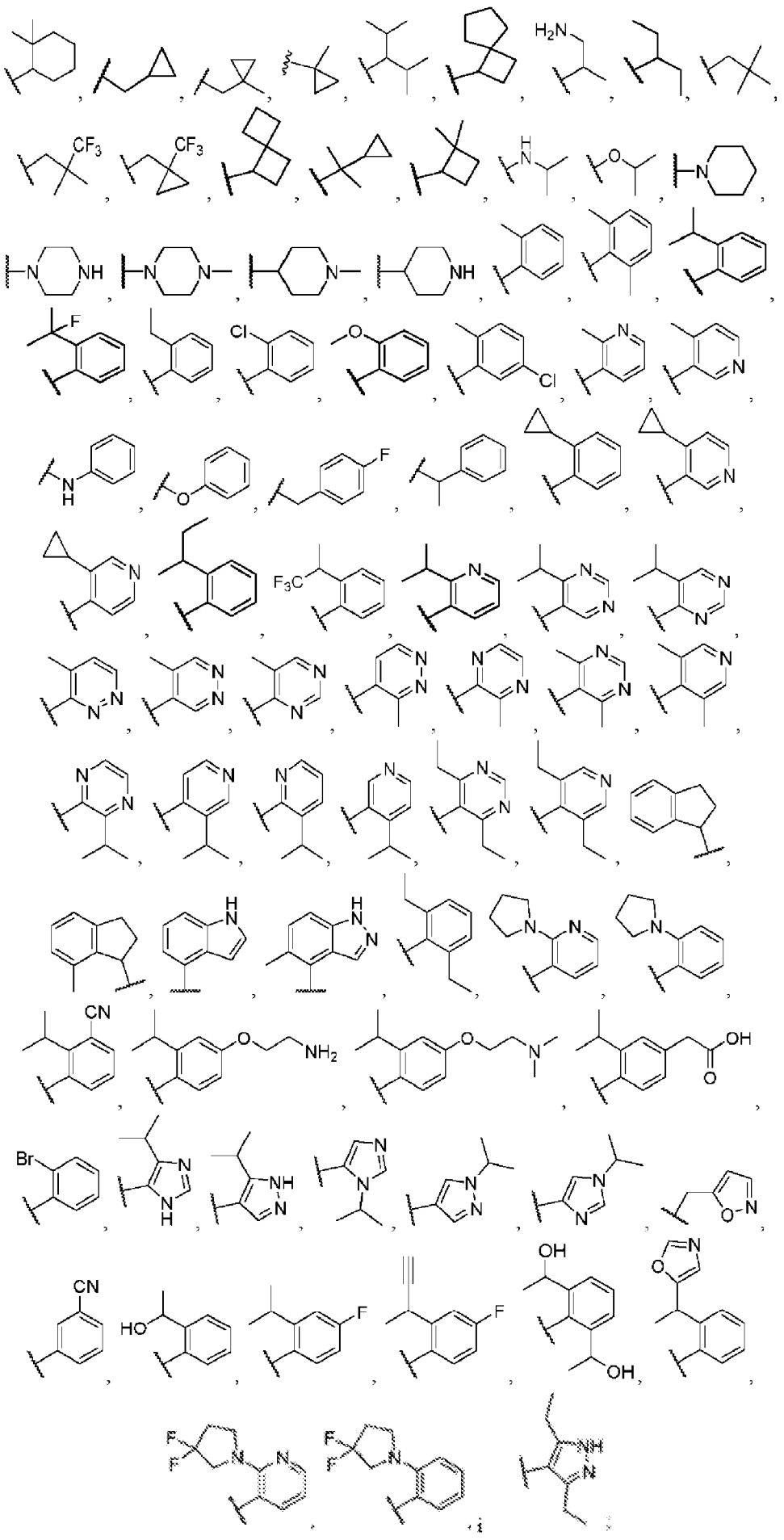
6. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačen time što Q je CR^8R^9 ili C=CR^8R^9; po izboru pri čemu R^8 i R^9, uzeti zajedno s atomom ugljika na koji su oni vezani, tvore 3-4 člani prsten ili pri čemu R^8 je C_{1-2}alkil i R^9 je H.

7. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, naznačen time što svaki od E^1 i E^2 je CR^1 ili svaki od E^1 i E^2 je N.

8. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1, 2, 4, 5 i 6 naznačen time što E^1 je CR^1 i E^2 je N ili E^1 je N i E^2 je CR^1.

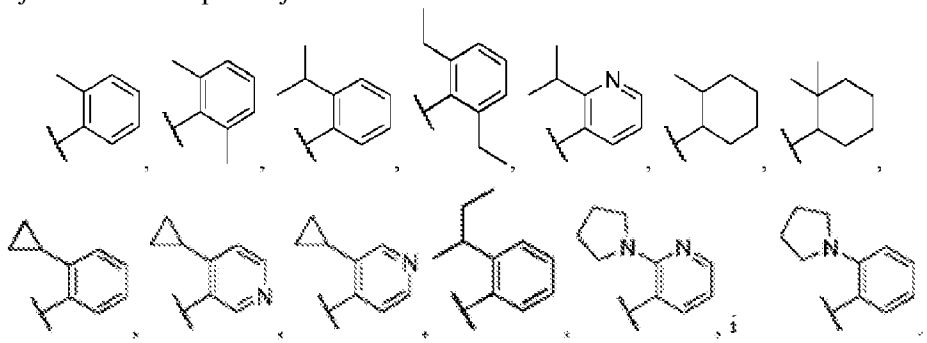
9. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 8, naznačen time što:
a) R^{10} je C_{1-6}alkil, aril, heteroaril, C_{3-14}cikloalkil, C_{2-14}heterocikloalkil, C_{1-4}alkoksi, O-C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, O-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}heteroaril, O-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, O-C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, NH-C_{1-8}alkil, N(C_{1-8}alkil)$_2$, NH-C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, NH-C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heteroaril, NH-C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, ili NH-C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil; ili
b) R^{10} je C_{1-8}alkil, C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril, C_{0-3}alkilen-C_{3-14}heteroaril,C_{0-3}alkilen-C_{3-14}cikloalkil, C_{0-3}alkilen-C_{2-14}heterocikloalkil, C_{1-6}alkilen-amin; ili
c) R^{10} je odabran iz skupine koja sadrži *i*-Pr, *t*-Bu, fenil, benzil, OCH_3, Cl, ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil,





ili

d) R^{10} sadrži orto-supstituiran aril, orto-supstituiran heteroaril, ili 2-supstituiran cikloheksil; po izboru pri čemu R^{10} je odabran iz skupine koja sadrži:

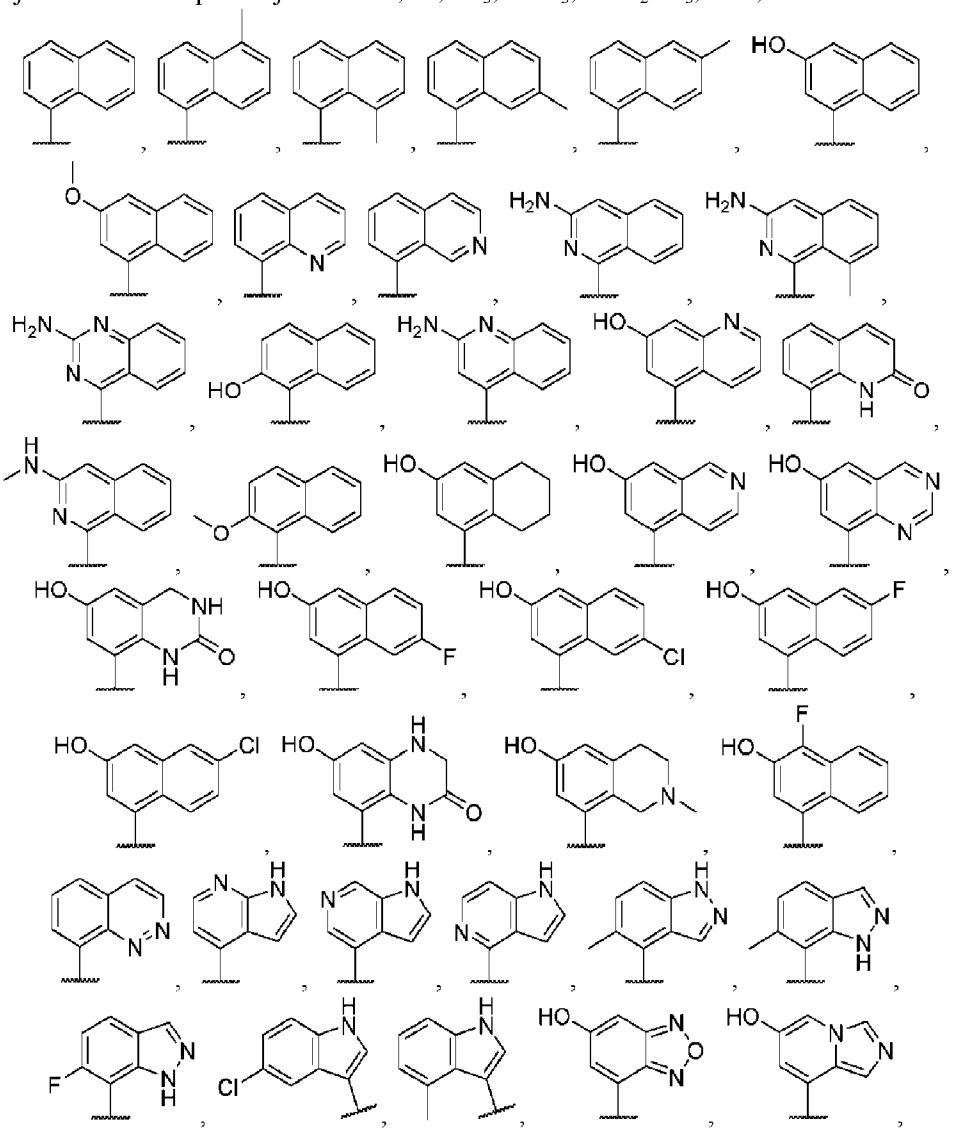


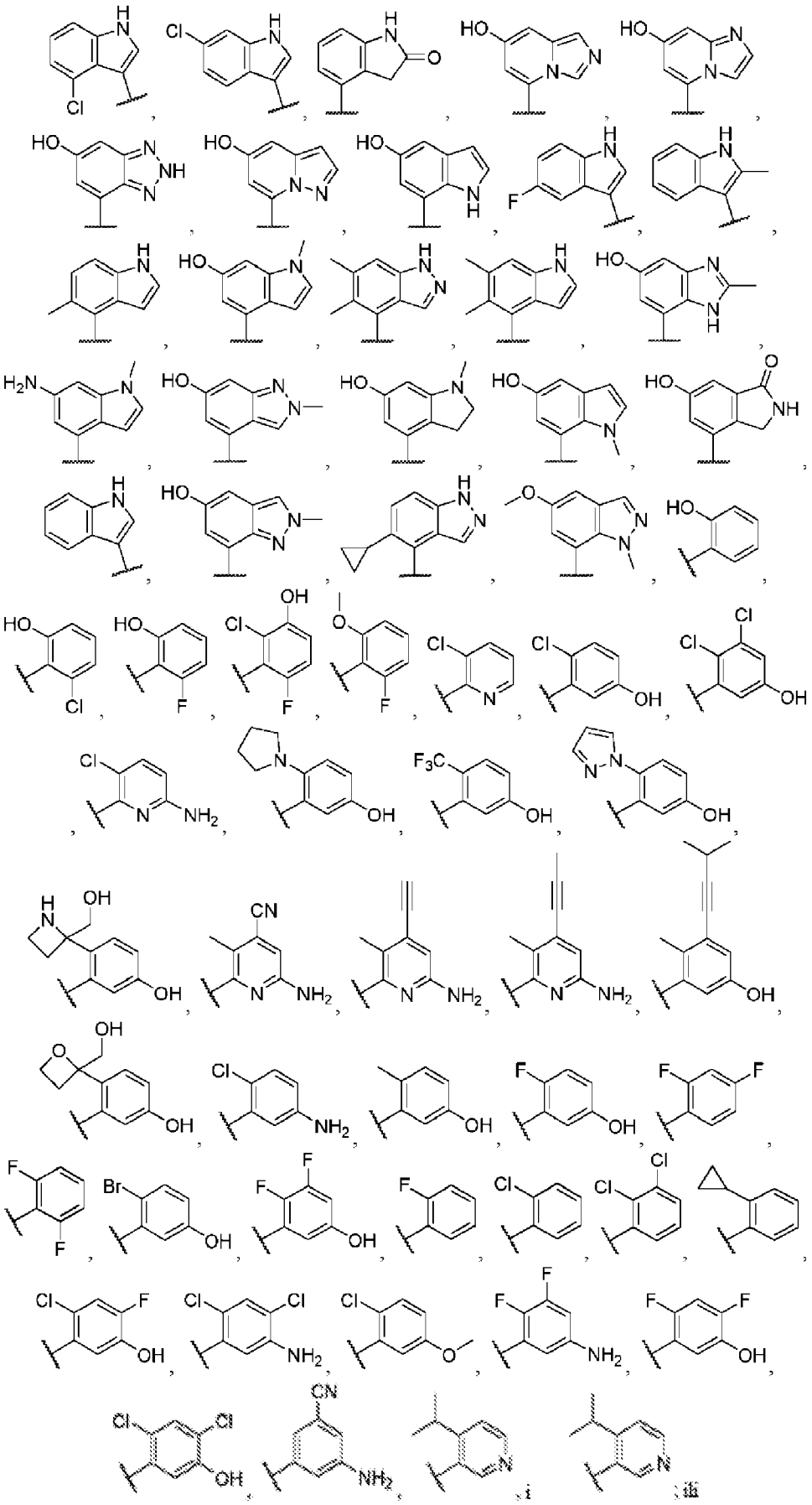
10. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 9, naznačen time što R^1 je H, F, ili metil.
11. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 10, naznačen time što:

a) R^2 je aril ili heteroaril; ili

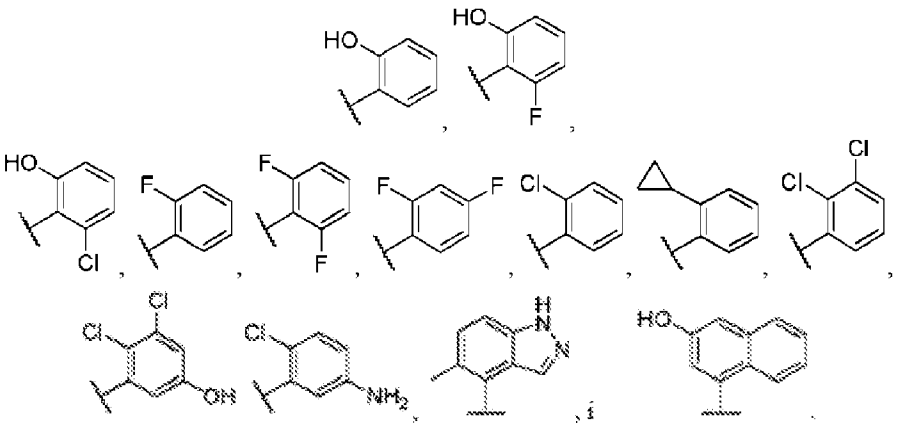
b) R^2 je ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil, piperidin, pirolidin, azetidin, fenil, naftil, piridil, indazolil, indolil, azaindolil, indolinil, benzotriazolil, benzoksadiazolil, imidazolil, cinolinil, imidazopiridil, pirazolopiridil, kinolinil, izokinolinil, kinazolinil, kinazolinonil, indolinonil, izoindolinonil, tetrahidronaftil, tetrahidrokinolinil, ili tetrahidroizokinolinil; ili

c) R^2 je odabran iz skupine koja sadrži Cl, Br, CF_3, OCH_3, OCH_2CH_3, fenil,

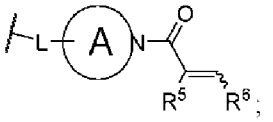




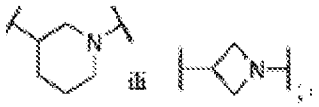
d) R^2 je odabran iz skupine koja sadrži brom,



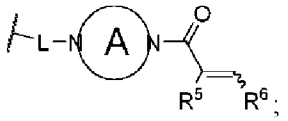
12. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 11, naznačen time što R^3 je halo, C_{1-2}alkil ili C_{1-2}haloalkil; po izboru pri čemu R^3 je Cl, metil, ili CF_3.
13. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, naznačen time što:
    a) R^4 je



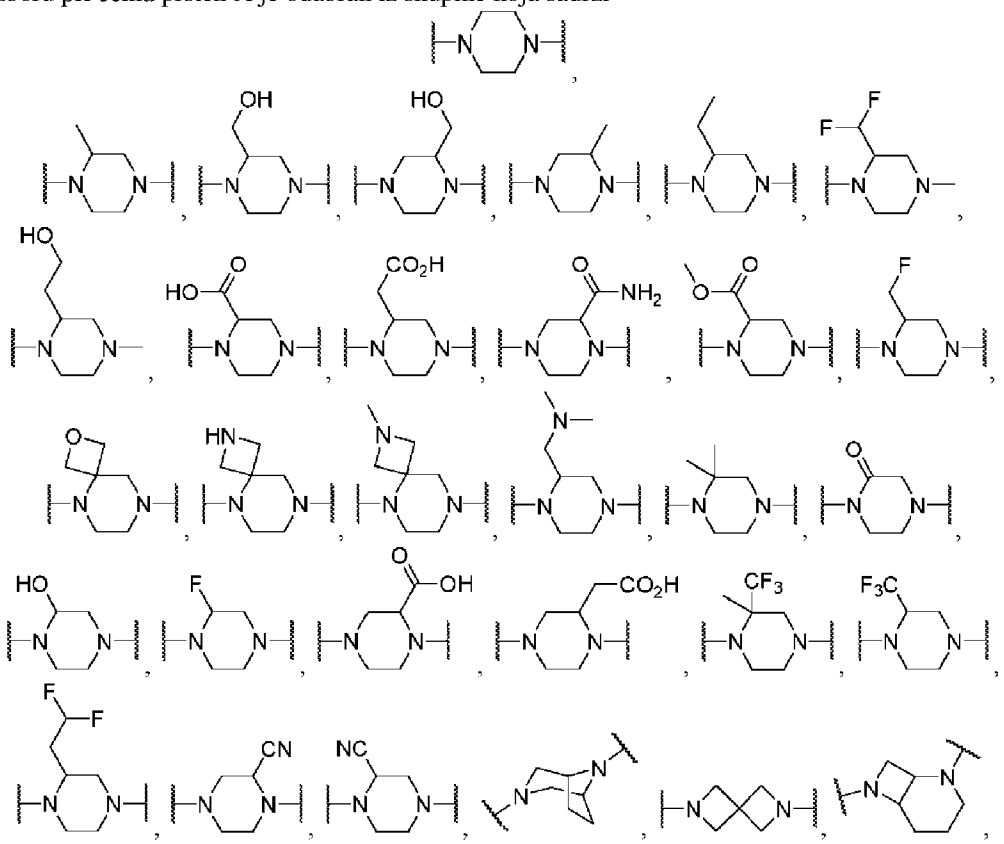
    po izboru pri čemu prsten A je

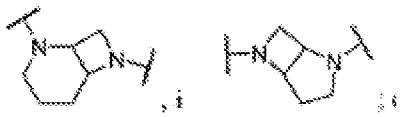


    ili
    b) R^4 je



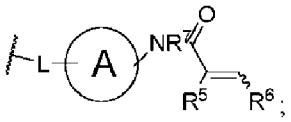
    po izboru pri čemu prsten A je odabran iz skupine koja sadrži





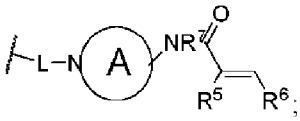
ili

c) R^4 je

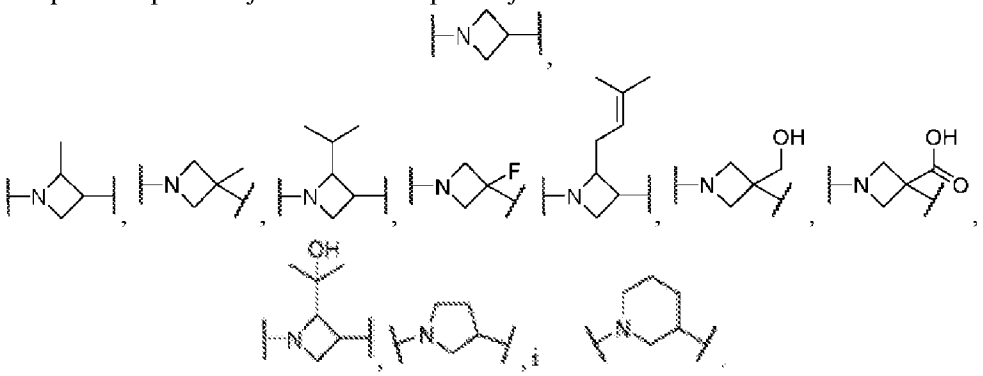


ili

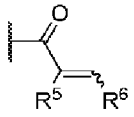
d) R^4 je



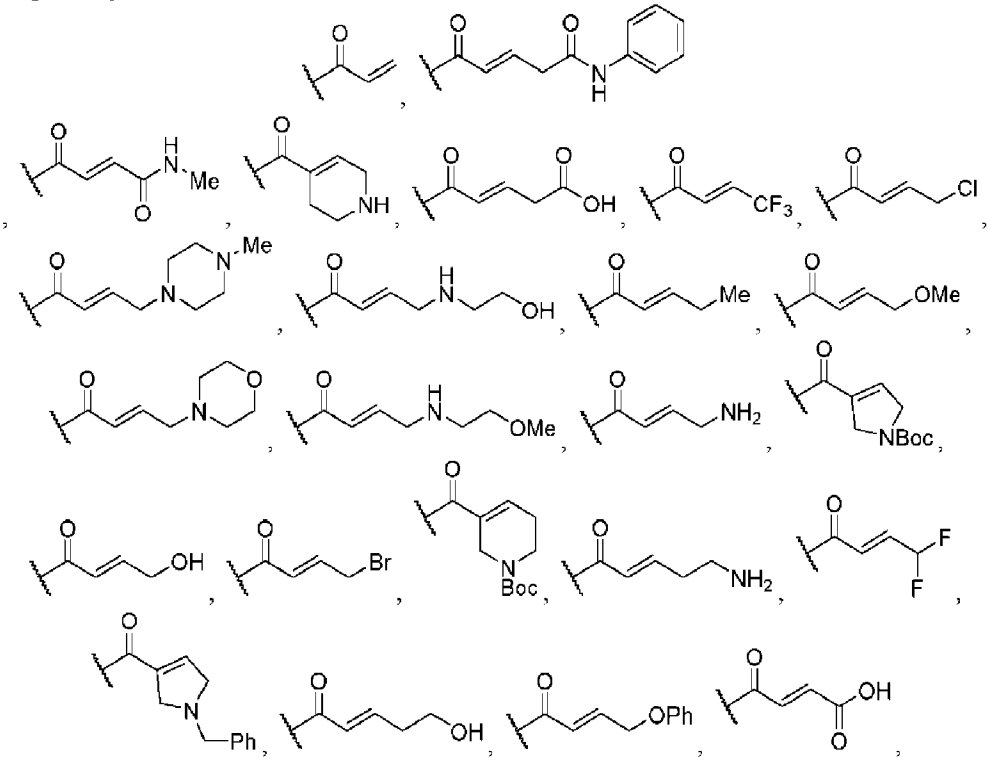
po izboru pri čemu prsten A je odabran iz skupine koja sadrži

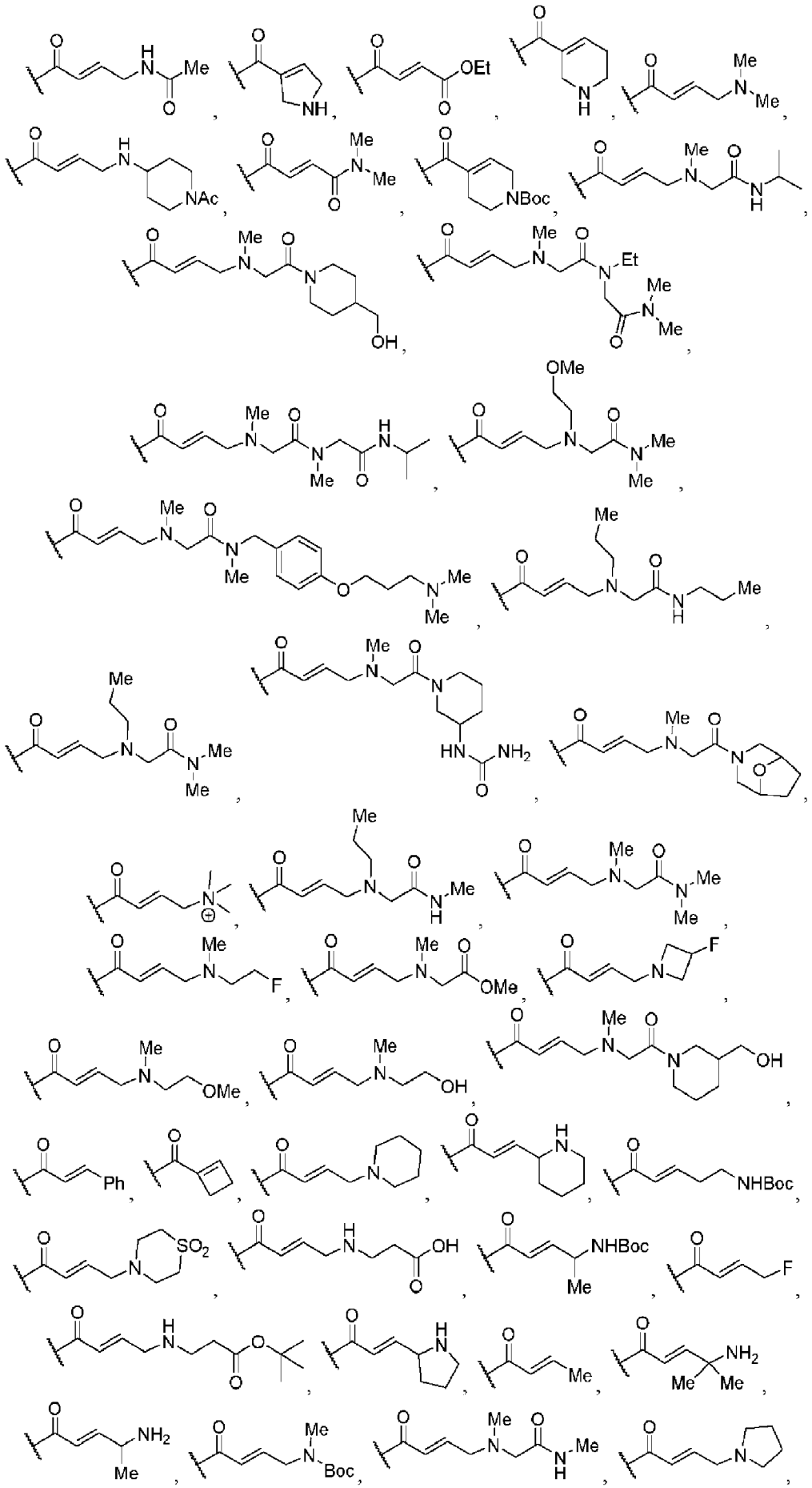


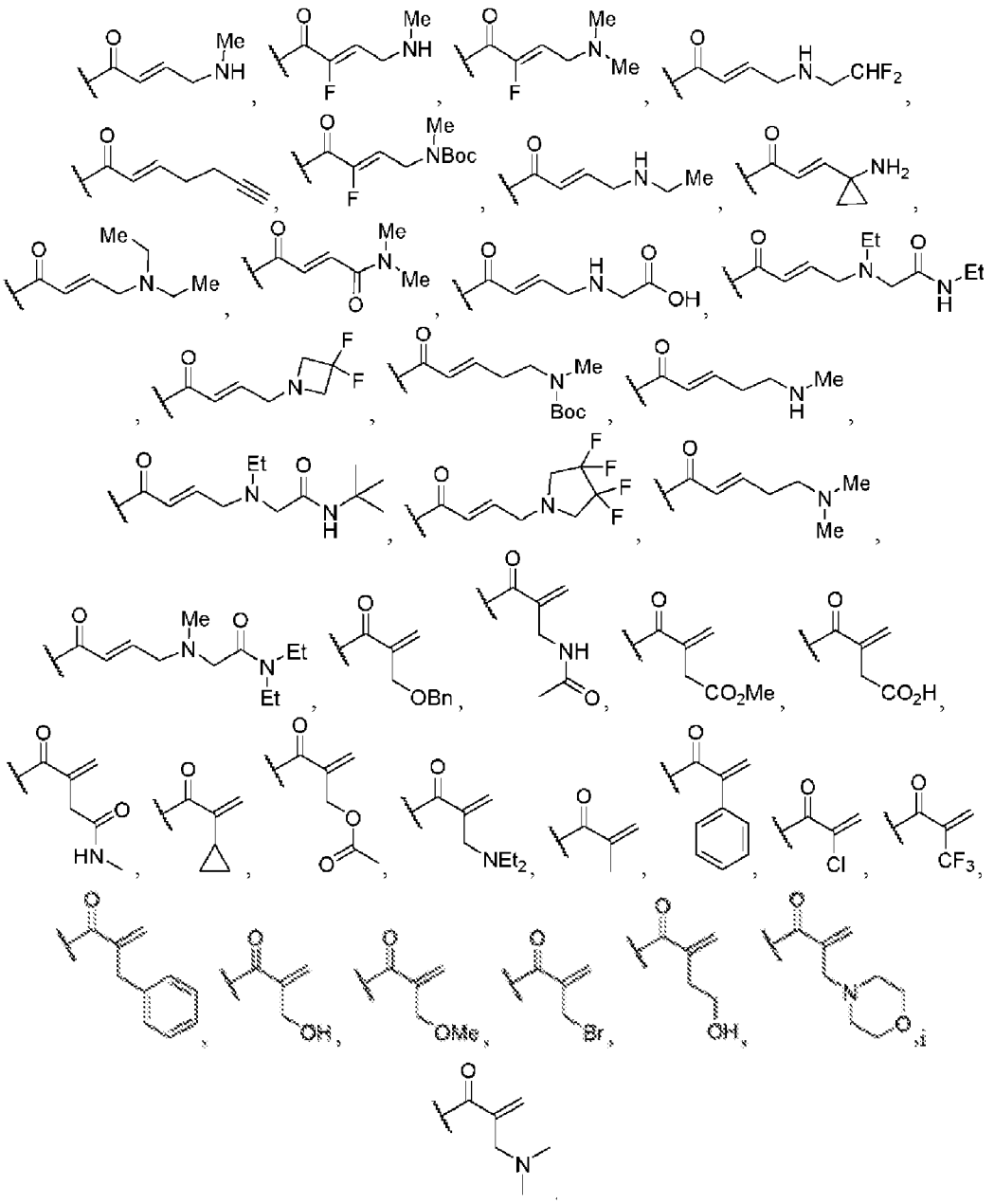
14. Spoj prema patentnom zahtjevu 13, naznačen time što



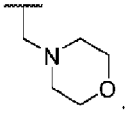
je odabran iz skupine koja sadrži





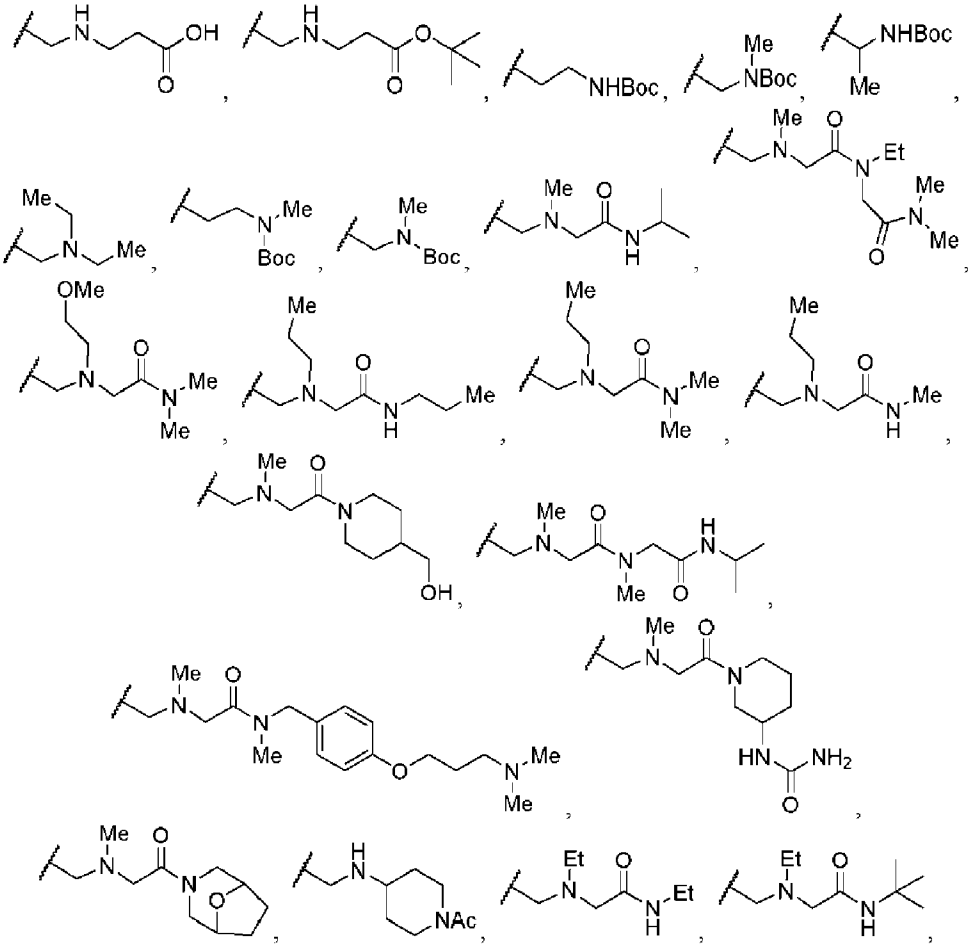


15. Spoj prema patentnom zahtjevu 13 ili 14, naznačen time što L je veza, C_{1-2}alkilen, O, S, ili NH.
16. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, naznačen time što prsten A sadrži piperidinil, piperazinil, pirolidinil, ili azetidinil;
po izboru pri čemu prsten A sadrži piperidinil.
17. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, naznačen time što:
a) R^5 je H ili halo; ili
b) R^5 je H, Br, Cl, F, CN, CH_3, CF_3, CH_2Br, CH_2OH, CH_2CH_2OH, CH_2OCH_2fenil, ciklopropil, fenil, CH_2fenil, CH_2OCH_3, $CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_2CH_3)_2$, CH_2CO_2H, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2C(O)NHCH_3$, $CH_2OC(O)CH_3$, ili

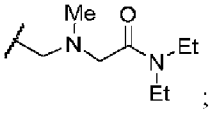


18. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13 i 15 do 17, naznačen time što:
a) R^6 je H, C_{1-3}alkil, C_{1-3}alkilen-O-C_{1-2}alkil, C_{1-3}alkilen-OH, C_{1-3}haloalkil, C_{1-3}alkilen-amin, C_{0-3}alkilen-amid, C_{0-1}alkilen C(O)OC_{1-3}alkil, C_{0-1}alkilen-C_{2-7}heterocikloalkil, C_{0-1}alkilen-C_{3-8}cikloalkil, ili C_{0-3}alkilen-C_{6-14}aril;
po izboru pri čemu R^6 je C_{1-3}alkilen-amin ili C_{1-3} alkilen-amid i je odabran iz skupine koja sadrži CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, $CH_2CH_2NH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NH$fenil, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(ON(CH_3)_2$,

$CH_2NH(CH_3)CH_2C(ONHCH_3$, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,



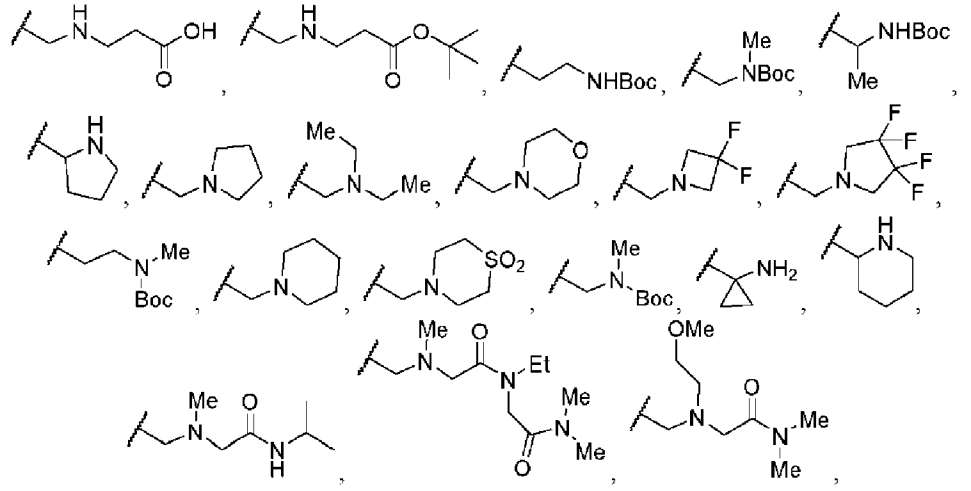
i

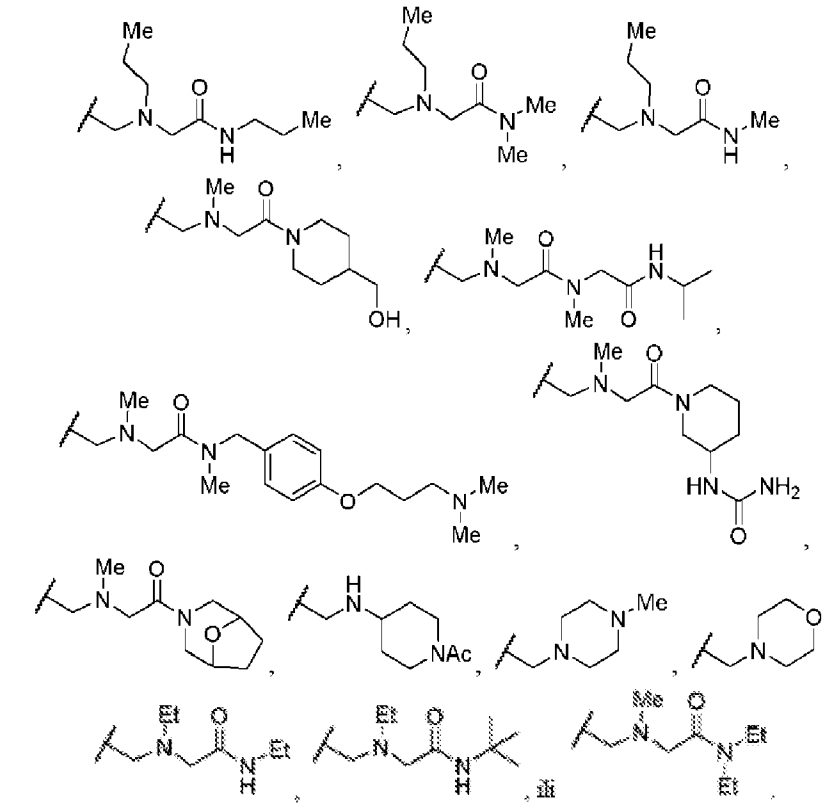


;

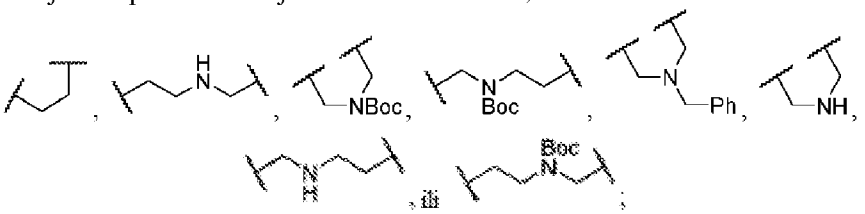
ili

b) R^6 je fenil, ciklopropil, CH_3, CF_3, CH_2CH_3, CH_2NH_2, $CH(CH_3)NH_2$, $CH(CH_3)_2NH_2$, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2OCH_3, $CH_2Ofenil$, CH_2OH, CO_2H, $CO_2CH_2CH_3$, CH_2CO_2H, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2OH, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CH_2NHCH_3, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2C(O)NHfenil$, CH_2CHF_2, CH_2F, CHF_2, $CH_2NHC(O)CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH_2NHCH_2CO_2H$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CO_2CH_3$, $CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $CH_2NH(CH_3)CH_2C(O)NHCH_3$, CH_2CH_2CCH, CH_2NMe_2, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $CH_2NH(CH_3)CH_2CH_2F$, $CH_2N^+(CH_3)_3$, $CH_2NHCH_2CHF_2$, $CH_2NHCH_2CH_3$,





19. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13 i 15 do 16, naznačen time što R^5 i R^6 su zajedno

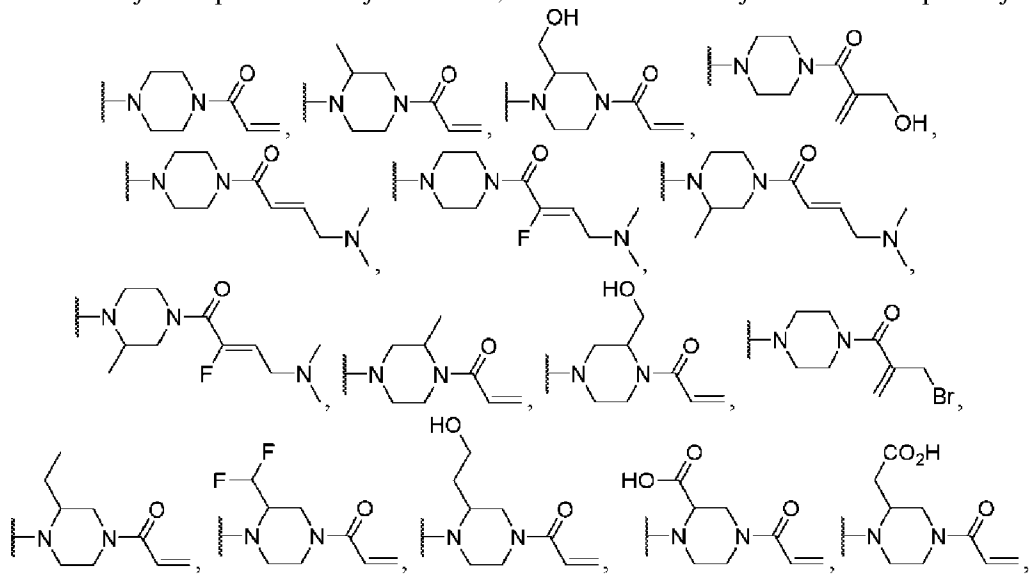


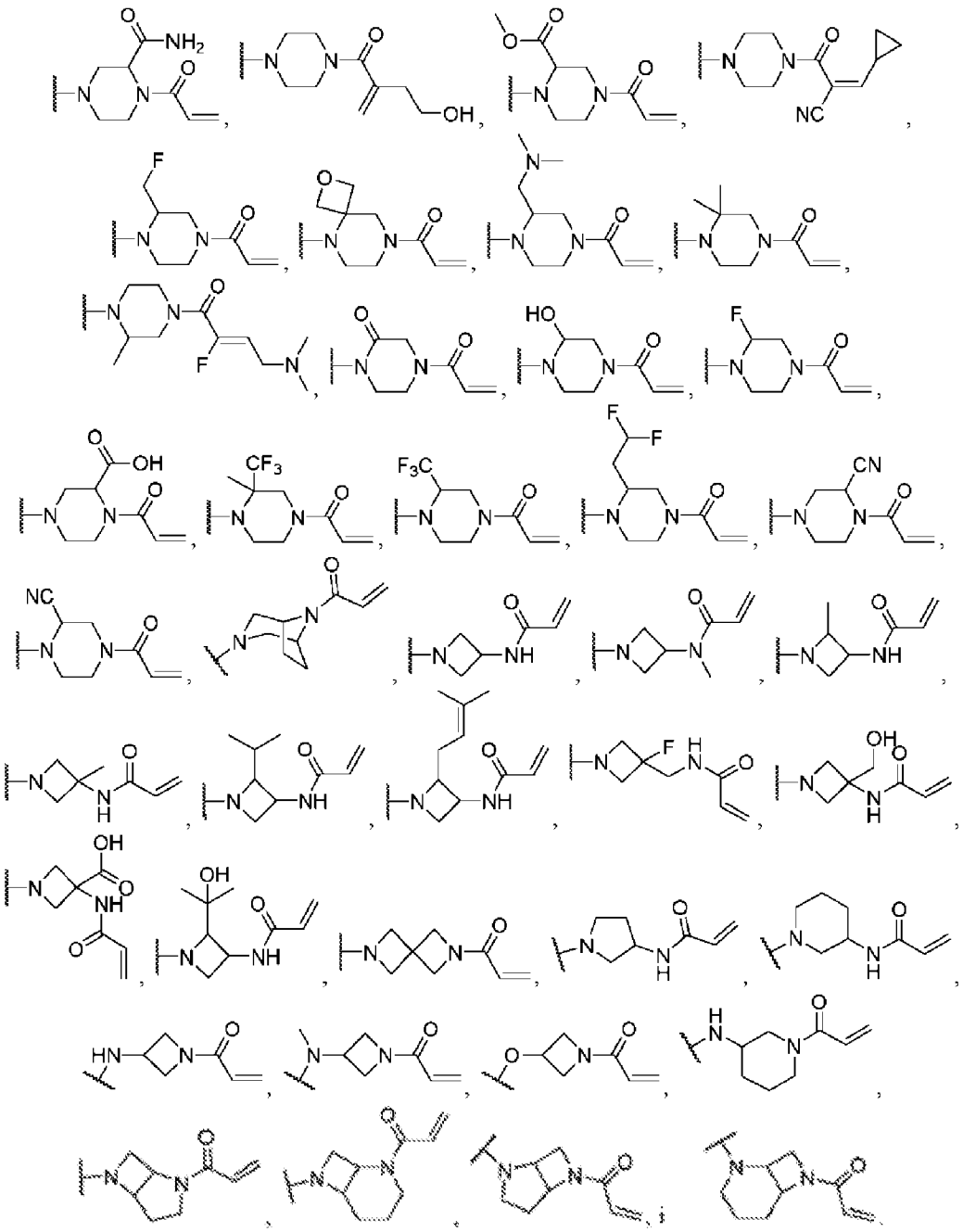
ili svaki od R^5 i R^6 je H.

20. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 19, naznačen time što R^7 je H ili metil.

21. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 13, 15, 16 i 18, naznačen time što R^7 i R^5 su zajedno $-CH_2-$ ili $-C(O)CH_2-$

22. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, naznačen time što R^4 je odabran iz skupine koja sadrži



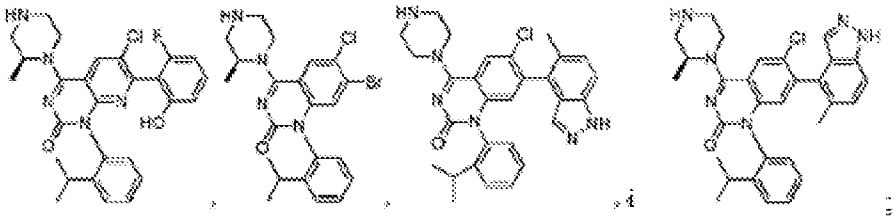


23. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što je spoj
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-1-(2,6-dietilfenil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-1-(4-ciklopropil-3-piridinil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;

6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(2,3-diklor-5-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
7-bromo-6-klor-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
7-(5-amino-2-klorfenil)-6-klor-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
1-(2-(2-butanil)fenil)-6-klor-7-(3-hidroksi-1-naftalenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;
3-(6-klor-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-2-okso-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1(2H)-kinazolinil) benzonitril;
6-klor-l-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-1-(3-ciklopropil-4-piridinil)-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2,3-diklorfenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-7-(2-klorfenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon;
7-(1H-benzotriazol-1-il)-6-klor-1-(2,6-dietilfenil)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-7-(3-hidroksi-1-naftalenil)-1-(2-(2-propanil) fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-1-((1*R*)-2,2-dimetilcikloheksil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-1-((1*S*)-2,2-dimetilcikloheksil)-7-(2-fluor-6-hidroksifenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)pirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-on;
6-klor-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1-(2-(2-propanil)fenil)-4-(4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);
6-klor-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2S)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara prvom eluiranom izomeru (određen prema opisu); ili
6-klor-7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-4-((2*S*)-2-metil-4-(2-propenoil)-1-piperazinil)-1-(2-(2-propanil)fenil)-2(1H)-kinazolinon, koji odgovara drugom eluiranom izomeru (određen prema opisu);

ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

24. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 23 naznačen time što je u obliku farmaceutski prihvatljive soli.
25. Farmaceutski pripravak naznačen time što sadrži spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 24 i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.
26. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 24 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 25 naznačen time što je za uporabu kao lijek.
27. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 24 ili farmaceutski pripravak prema patentnom zahtjevu 25 naznačen time što je za uporabu u postupku liječenja raka.
28. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 27, naznačen time što rak je rak pluća, rak gušterače, kolorektalni karcinom, rak slijepog crijeva, rak endometrija, rak jednjaka; rak želuca, rak tankog crijeva, rak nosne šupljine, rak paranazalnih sinusa, rak žučnih kanala, rak kože, ili intraokularni melanom.
29. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 28, naznačen time što je rak, rak pluća ne-malih stanica.
30. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 28, naznačen time što je rak, rak gušterače.
31. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 28, naznačen time što je rak, kolorektalni karcinom.
32. Spoj za uporabu prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 27-31, naznačen time što je rak posredovan mutacijom KRAS G12C.
33. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što ima strukturu odabranu od:



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

34. Farmaceutska formulacija naznačena time što sadrži spoj odabran od spojeva prema zahtjevu 33, ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i farmaceutski prihvatljivu pomoćnu tvar.