



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3191470 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2019.05.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.02.27
(86)	European Application Nr.	16738976.6
(86)	European Filing Date	2016.06.30
(87)	The European Application's Publication Date	2017.07.19
(30)	Priority	2015.07.06, US, 201562189158 P 2015.12.17, US, 201562269060 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:	MA ; MD
(73)	Proprietor	GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
(72)	Inventor	BACON, Elizabeth, M., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA BALAN, Gayatri, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA CHOU, Chien-Hung, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA CLARK, Christopher, T., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA COTTELL, Jeromy, J., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KIM, Musong, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA KIRSCHBERG, Thorsten, A., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA LINK, John, O., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA

PHILLIPS, Gary, c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SCHROEDER, Scott, D., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 SQUIRES, Neil, H., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 STEVENS, Kirk, L., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 TAYLOR, James, G., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WATKINS, William, J., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 WRIGHT, Nathan, E., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA
 ZIPFEL, Sheila, M., c/o Gilead Sciences, Inc.333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, USA

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Postboks 7007 M, 0306 OSLO, Norge

(54) Title **COT MODULATORS AND METHODS OF USE THEREOF**

(56) References
 Cited:

WO-A1-98/43960

WU J ET AL: "Selective inhibitors of tumor progression loci-2 (Tpl2) kinase with potent inhibition of TNF-alpha production in human whole blood", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 13, 7 May 2009 (2009-05-07), pages 3485-3488, XP026155092, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.05.009 [retrieved on 2009-05-07]

NEAL GREEN ET AL: "Inhibitors of Tumor Progression Loci-2 (Tpl2) Kinase and Tumor Necrosis Factor [alpha] (TNF-[alpha]) Production: Selectivity and in Vivo Antiinflammatory Activity of Novel 8-Substituted-4-anilino-6-aminoquinoline-3 -carbonitriles", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 50, no. 19, 2007, pages 4728-4745, XP055294201, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm070436q

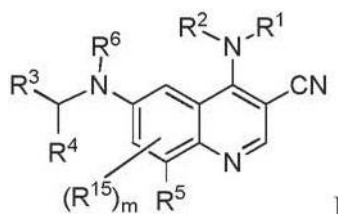
RAKESH K GOYAL ET AL: "Models for anti-inflammatory activity of 8-substituted-4-anilino-6-aminoquinoline-3 -carbonitriles", MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH, BIRKHÄUSER-VERLAG, BOSTON, vol. 21, no. 7, 19 March 2011 (2011-03-19) , pages 1044-1055, XP035060999, ISSN: 1554-8120, DOI: 10.1007/S00044-011-9613-5

KAILA ET AL: "Identification of a novel class of selective Tpl2 kinase inhibitors: 4-Alkylamino-[1,7]naphthyridine-3-carbonitriles", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 15, no. 19, 4 July 2007 (2007-07-04), pages 6425-6442, XP022192446, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2007.06.054

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 med Formel I:



5 hvor

R^1 er hydrogen, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)-R^7$, $-S(O)_2-R^7$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl;

hvor hver C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, og heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z^1 ;

10

R^2 er hydrogen, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

hvor hver C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z^2 ;

15

eller R^1 og R^2 sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en heterocyklyl eller heteroaryl, hvor hver heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substitueret med en til fire Z^2 ;

R^3 er heterocyklyl eller heteroaryl, hvor hver heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substitueret med en til fire Z^3 ;

20

R^4 er heterocyklyl eller heteroaryl, hvor hver heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substitueret med en til fire Z^4 ;

R^5 er hydrogen, halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-9} alkyltio, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

25

hvor hver C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-9} alkyltio, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z^5 .

30

R^6 er hydrogen, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

hvor hver C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z⁶;

hver R⁷ er uafhængig hydrogen, C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

hvor hver C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₂₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z⁷;

R⁸ og R⁹ ved hver forekomst er uafhængig hydrogen, -S(O)₂R¹⁰, -C(O)-R¹⁰, -C(O)O-R¹⁰, -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

hvor hver C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl kan eventuelt være substitueret med en til fire Z⁸;

R¹⁰ og R¹¹ ved hver forekomst er uafhængig hydrogen, C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl, hvor hver C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₁₋₆halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl eventuelt er substitueret med en til fire Z^{1b};

hver Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, og Z⁸ er uafhængig hydrogen, okso, halogen, -NO₂, -N₃, -CN, tiokso, C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, C₁₋₈halogenalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, -O-R¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -C(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -N(R¹²)C(O)-R¹², -N(R¹²)C(O)O-R¹², -N(R¹²)C(O)N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹²)S(O)₂(R¹²), -NR¹²S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴), -NR¹²S(O)₂O(R¹²), -OC(O)R¹², -OC(O)-N(R¹³)(R¹⁴), -P(O)(OR¹²)₂, -OP(O)(OR¹²)₂, -CH₂P(O)(OR¹²)₂, -OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -C(O)OCH₂P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R¹²)(OR¹²), -OP(O)(R¹²)(OR¹²), -CH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(R¹²)(OR¹²), -P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OP(O)(N(R¹²)₂)₂, -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)₂, -P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OP(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -CH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -C(O)OCH₂P(O)(N(R¹²)₂)(OR¹²), -Si(R¹²)₃, -S-R¹², -S(O)R¹², -S(O)(NH)R¹², -S(O)₂R¹² eller -S(O)₂N(R¹³)(R¹⁴);

hvor et hvilket som helst alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, halogenalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl er eventuelt substitueret med en til fire Z^{1a} grupper;

hver Z^{1a} er uavhengig okso, halogen, tiokso, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, C_{1-8} halogenalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, $-\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{13})_2(\text{R}^{14})^+$, $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$, -
 5 $\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2\text{O}(\text{R}^{12})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{S}-\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ eller -
 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})$;

hvor et hvilket som helst alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fire
 10 Z^{1b} grupper;

hver R^{12} er uavhengig hydrogen, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl,

hvor et hvilket som helst alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fire
 15 Z^{1b} grupper;

R^{13} og R^{14} ved hver forekomst er hver uavhengig hydrogen, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl;

hvor et hvilket som helst alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl eller heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fire
 20 Z^{1b} grupper, eller R^{13} og R^{14} sammen med nitrogenatomet de er bundet til, danner en heterocyklyl, hvor nevnte heterocyklyl er eventuelt substituert med en til fire Z^{1b} grupper;

hver R^{15} er uavhengig halogen, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{R}^7$, -
 25 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{N}(\text{R}^7)\text{C}(\text{O})(\text{R}^7)$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-9} alkyltio, C_{1-6} halogenalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl; og
 hver Z^{1b} er uavhengig okso, tiokso, hydroksy, halogen, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, C_{1-8} halogenalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyklyl, $-\text{O}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{2-6}\text{alkenyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{2-6}\text{alkynyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{3-15}\text{cykloalkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{halogenalkyl})$, $-\text{O}(\text{aryl})$, $-\text{O}(\text{heteroaryl})$, $-\text{O}(\text{heterocyklyl})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})$, -
 30 $\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{alkenyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{2-6}\text{alkynyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{3-15}\text{cykloalkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}\text{halogenalkyl})$, $-\text{NH}(\text{aryl})$, $-\text{NH}(\text{heteroaryl})$, $-\text{NH}(\text{heterocyklyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}\text{alkenyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{2-6}\text{alkynyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{3-15}\text{cykloalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-8}\text{halogenalkyl})_2$, $-\text{N}(\text{aryl})_2$, $-\text{N}(\text{heteroaryl})_2$, $-\text{N}(\text{heterocyklyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{C}_{2-6}\text{alkenyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{C}_{2-6}\text{alkynyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{C}_{3-15}\text{cykloalkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{C}_{1-8}\text{halogenalkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{aryl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{heteroaryl})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})(\text{heterocyklyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-9}\text{alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{alkenyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{2-6}\text{alkynyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-15}\text{cykloalkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-8}\text{halogenalkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{aryl})$, -

- C(O)(heteroaryl), -C(O)(heterocyklyl), -C(O)O(C₁₋₉alkyl), -C(O)O(C₂₋₆alkenyl), -
 C(O)O(C₂₋₆alkynyl), -C(O)O(C₃₋₁₅cykloalkyl), -C(O)O(C₁₋₈halogenalkyl), -
 C(O)O(aryl), -C(O)O(heteroaryl), -C(O)O(heterocyklyl), -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₉
 alkyl), -C(O)NH(C₂₋₆alkenyl), -C(O)NH(C₂₋₆alkynyl), -C(O)NH(C₃₋₁₅cykloalkyl), -
 5 C(O)NH(C₁₋₈halogenalkyl), -C(O)NH(aryl), -C(O)NH(heteroaryl), -
 C(O)NH(heterocyklyl), -C(O)N(C₁₋₉alkyl)₂, -C(O)N(C₂₋₆alkenyl)₂, -C(O)N(C₂₋₆
 alkynyl)₂, -C(O)N(C₃₋₁₅cykloalkyl)₂, -C(O)N(C₁₋₈halogenalkyl)₂, -C(O)N(aryl)₂, -
 C(O)N(heteroaryl)₂, -C(O)N(heterocyklyl)₂, -NHC(O)(C₁₋₉alkyl), -NHC(O)(C₂₋₆
 alkenyl), -NHC(O)(C₂₋₆alkynyl), -NHC(O)(C₃₋₁₅cykloalkyl), -NHC(O)(C₁₋₈
 10 halogenalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -NHC(O)(heterocyklyl), -
 NHC(O)O(C₁₋₉alkyl), -NHC(O)O(C₂₋₆alkenyl), -NHC(O)O(C₂₋₆alkynyl), -NHC(O)O(C₃₋₁₅
 cykloalkyl), -NHC(O)O(C₁₋₈halogenalkyl), -NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl),
 -NHC(O)O(heterocyklyl), -NHC(O)NH(C₁₋₉alkyl), -NHC(O)NH(C₂₋₆alkenyl), -
 NHC(O)NH(C₂₋₆alkynyl), -NHC(O)NH(C₃₋₁₅cykloalkyl), -NHC(O)NH(C₁₋₈halogenalkyl),
 15 -NHC(O)NH(aryl), -NHC(O)NH(heteroaryl), -NHC(O)NH(heterocyklyl), -SH, -S(C₁₋₉
 alkyl), -S(C₂₋₆alkenyl), -S(C₂₋₆alkynyl), -S(C₃₋₁₅cykloalkyl), -S(C₁₋₈halogenalkyl), -
 S(aryl), -S(heteroaryl), -S(heterocyklyl), -NHS(O)(C₁₋₉alkyl), -N(C₁₋₉alkyl)S(O)(C₁₋₉
 alkyl), -S(O)N(C₁₋₉alkyl)₂, -S(O)(C₁₋₉alkyl), -S(O)(NH)(C₁₋₉alkyl), -S(O)(C₂₋₆
 alkenyl), -S(O)(C₂₋₆alkynyl), -S(O)(C₃₋₁₅cykloalkyl), -S(O)(C₁₋₈halogenalkyl), -
 20 S(O)(aryl), -S(O)(heteroaryl), -S(O)(heterocyklyl), -S(O)₂(C₁₋₉alkyl), -S(O)₂(C₂₋₆
 alkenyl), -S(O)₂(C₂₋₆alkynyl), -S(O)₂(C₃₋₁₅cykloalkyl), -S(O)₂(C₁₋₈halogenalkyl), -
 S(O)₂(aryl), -S(O)₂(heteroaryl), -S(O)₂(heterocyklyl), -S(O)₂NH(C₁₋₉alkyl), eller -
 S(O)₂N(C₁₋₉alkyl)₂;
 hvor et hvilket som helst alkyl, cykloalkyl, aryl, heteroaryl, eller
 25 heterocyklyl er eventuelt substitueret med en til fire halogen, C₁₋₉alkyl,
 C₁₋₈halogenalkyl, -OH, -NH₂, -NH(C₁₋₉alkyl), -NH(C₃₋₁₅cykloalkyl), -
 NH(C₁₋₈halogenalkyl), -NH(aryl), -NH(heteroaryl), -NH(heterocyklyl),
 -N(C₁₋₉alkyl)₂, -N(C₃₋₁₅cykloalkyl)₂, -NHC(O)(C₃₋₁₅cykloalkyl), -
 NHC(O)(C₁₋₈halogenalkyl), -NHC(O)(aryl), -NHC(O)(heteroaryl), -
 30 NHC(O)(heterocyklyl), -NHC(O)O(C₁₋₉alkyl), -NHC(O)O(C₂₋₆alkynyl), -
 NHC(O)O(C₃₋₁₅cykloalkyl), -NHC(O)O(C₁₋₈halogenalkyl), -
 NHC(O)O(aryl), -NHC(O)O(heteroaryl), -NHC(O)O(heterocyklyl), -
 NHC(O)NH(C₁₋₉alkyl), -S(O)(NH)(C₁₋₉alkyl), S(O)₂(C₁₋₉alkyl), -
 S(O)₂(C₃₋₁₅cykloalkyl), -S(O)₂(C₁₋₈halogenalkyl), -S(O)₂(aryl), -
 35 S(O)₂(heteroaryl), -S(O)₂(heterocyklyl), -S(O)₂NH(C₁₋₉alkyl), -
 S(O)₂N(C₁₋₉alkyl)₂, -O(C₃₋₁₅cykloalkyl), -O(C₁₋₈halogenalkyl), -O(aryl),
 -O(heteroaryl), -O(heterocyklyl), eller -O(C₁₋₉alkyl);

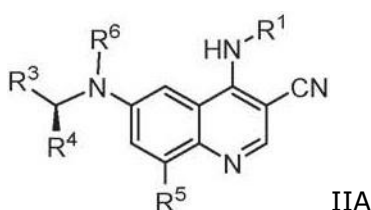
m er 0, 1, eller 2;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller deuterert analog derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor

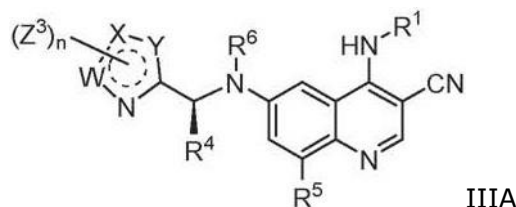
a. R^2 er hydrogen og / eller m er 0, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

b. forbindelsen har Formel IIA:



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 er som definert i krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller

c. forbindelsen har Formel IIIA:



hvor R^1 , R^4 , R^5 , R^6 og Z^3 er som definert i krav 1,

W, X og Y er hver uavhengig N eller C; og

n er 1, 2, eller 3;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller deuterert analog derav.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor

i. R^5 er hydrogen, halogen, -CN, $O-R^7$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, eller heteroaryl;

5 hvor hver C₁₋₉alkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl er eventuelt substituert med en til fire Z⁵, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller R⁵ er hydrogen, halogen, -CN, -C(O)R⁷, -O-R⁷, -S(O)₂R⁷ eller heteroaryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og / eller

10 ii. R⁶ er hydrogen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og / eller

15 iii. R¹ er -O-R⁷, C₁₋₉alkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl; og nevnte C₁₋₉alkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl kan eventuelt være substituert med en til fire substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -O-R¹², -S(O)₂R¹², C₁₋₉alkyl, C₁₋₉halogenalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, og aryl, hvor nevnte C₃₋₁₅cykloalkyl kan eventuelt være substituert med en til fire substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁₋₉alkyl, og C₁₋₉halogenalkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

20 R¹ er C₁₋₉alkyl, eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -O-R¹², -S(O)₂R¹², C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, og aryl, hvor nevnte C₃₋₁₅cykloalkyl eller heterocyklyl kan eventuelt være substituert med en til fire substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av C₁₋₉alkyl, og C₁₋₉halogenalkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

25 R¹ er C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl eller heteroaryl, hvor nevnte C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -O-R¹², C₁₋₉alkyl, og aryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

30 R¹ er heterocyklyl eller heteroaryl, hvor nevnte heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av

halogen, og C₁₋₉alkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

R¹ er aryl, eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -O-R⁷, C₁₋₉alkyl, og aryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

R¹ er aryl, eventuelt substituert med en til tre substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -O-R⁷ og C₁₋₉alkyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

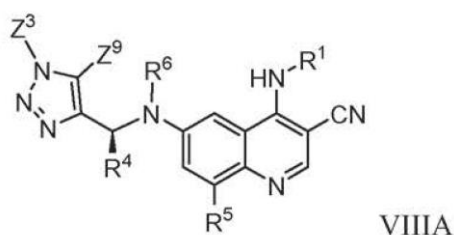
4. Forbindelse ifølge krav 2(c), hvor

(1) W er N, X er N-Z³ og Y er C-Z³ eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; og / eller

(2) Z³ er hydrogen eller C₁₋₉alkyl eventuelt substituert med en til fire substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -O-R¹², -C(O)O-R¹², -OC(O)-R¹², -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, -C(O)N(R¹²)-S(O)₂R¹², C₁₋₉alkyl, heterocyklyl, aryl, og heteroaryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

Z³ er C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl; og nevnte C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl kan eventuelt være substituert med en til fire substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -O-R¹², -C(O)-R¹², -C(O)O-R¹², -OC(O)-R¹², -N(R¹³)(R¹⁴), -N(R¹³)₂(R¹⁴)⁺, C₁₋₉alkyl, C₁₋₈halogenalkyl, C₁₋₈hydroksyalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, heterocyklyl, og heteroaryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

5. Forbindelse ifølge krav 1 med Formel VIIIA:



hvor Z^3 , R^1 , R^4 , R^5 og R^6 er som definert i krav 1, og Z^9 er hydrogen, halogen, -CN, eller -O- R^{12} ; eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer, blanding av stereoisomerer, eller deuterert analog derav.

6. Forbindelse ifølge krav 5, hvor:

5 Z^3 er hydrogen, C_{1-9} alkyl, C_{3-15} cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl;

hvor nevnte C_{1-9} alkyl, C_{3-15} cykloalkyl, eller heterocyklyl kan eventuelt være substituert med en til fire substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av okso, -CN, halogen, -O- R^{12} , -C(O)- R^{12} , -C(O)O- R^{12} , -OC(O)- R^{12} , -C(O)-N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{12})S(O) $_2$ (R^{12}), -N(R^{13})(R^{14}), -N(R^{13}) $_2$ (R^{14}) $^+$, -
 10 C(O)N(R^{12})-S(O) $_2$ R^{12} , C_{1-9} alkyl, C_{1-8} halogenalkyl, C_{1-8} hydroksyalkyl, C_{3-15} cykloalkyl, aryl, heterocyklyl, og heteroaryl;

Z^9 er hydrogen;

R^1 er C_{1-9} alkyl, C_{3-15} cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl;

hvor nevnte C_{1-9} alkyl, heterocyklyl, aryl, eller heteroaryl kan eventuelt være
 15 substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, -CN, -O- R^{12} , -S(O) $_2$ R^{12} , C_{1-9} alkyl, C_{1-9} halogenalkyl, heterocyklyl, og aryl, hvor nevnt C_{3-15} cykloalkyl kan eventuelt være substituert med en til fire substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av C_{1-9} alkyl, og C_{1-9} halogenalkyl;

20 R^4 er heterocyklyl eller heteroaryl;

hvor nevnte heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -O- R^{12} , -C(O)- R^{12} -N(R^{13})(R^{14}), C_{1-9} alkyl, C_{1-9} halogenalkyl, og heterocyklyl;

R^5 er -CN, halogen, -O- R^7 eller -S(O) $_2$ R^7 ;

25 R^6 er hydrogen;

hver R^7 er uavhengig hydrogen eller C_{1-9} alkyl;

hvor nevnte C₁₋₉alkyl kan eventuelt være substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, -O(C₁₋₉alkyl) og aryl;

hver R¹² er uavhengig hydrogen, C₁₋₉alkyl eller heterocyklyl;

5 hvor nevnte C₁₋₉alkyl kan eventuelt være substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, -O(C₁₋₉alkyl) og aryl; og

hver R¹³ og R¹⁴ er uavhengig hydrogen eller C₁₋₉alkyl;

10 hvor nevnte C₁₋₉alkyl kan eventuelt være substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydroksyl, halogen, -O(C₁₋₉alkyl) og aryl;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, stereoisomer, blanding av stereoisomerer derav.

7. Forbindelse ifølge krav 6, hvor Z³ er C₃₋₁₅cykloalkyl eventuelt substituert
15 med en til fire substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -C(O)-R¹², -OC(O)-R¹², -C(O)N(R¹³)(R¹⁴), C₁₋₉alkyl, C₁₋₈halogenalkyl, C₁₋₈hydroksyalkyl, C₃₋₁₅cykloalkyl, og heteroaryl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller

Z³ er heterocyklyl eventuelt substituert med en til fire substituenten uavhengig
20 valgt fra gruppen bestående av -O-R¹², -C(O)O-R¹², C₁₋₉alkyl, C₁₋₈halogenalkyl, C₁₋₈hydroksyalkyl, og heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

8. Forbindelse ifølge krav 5 eller 6, hvor R⁵ er cyano eller halogen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav; eller R⁶ er hydrogen, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

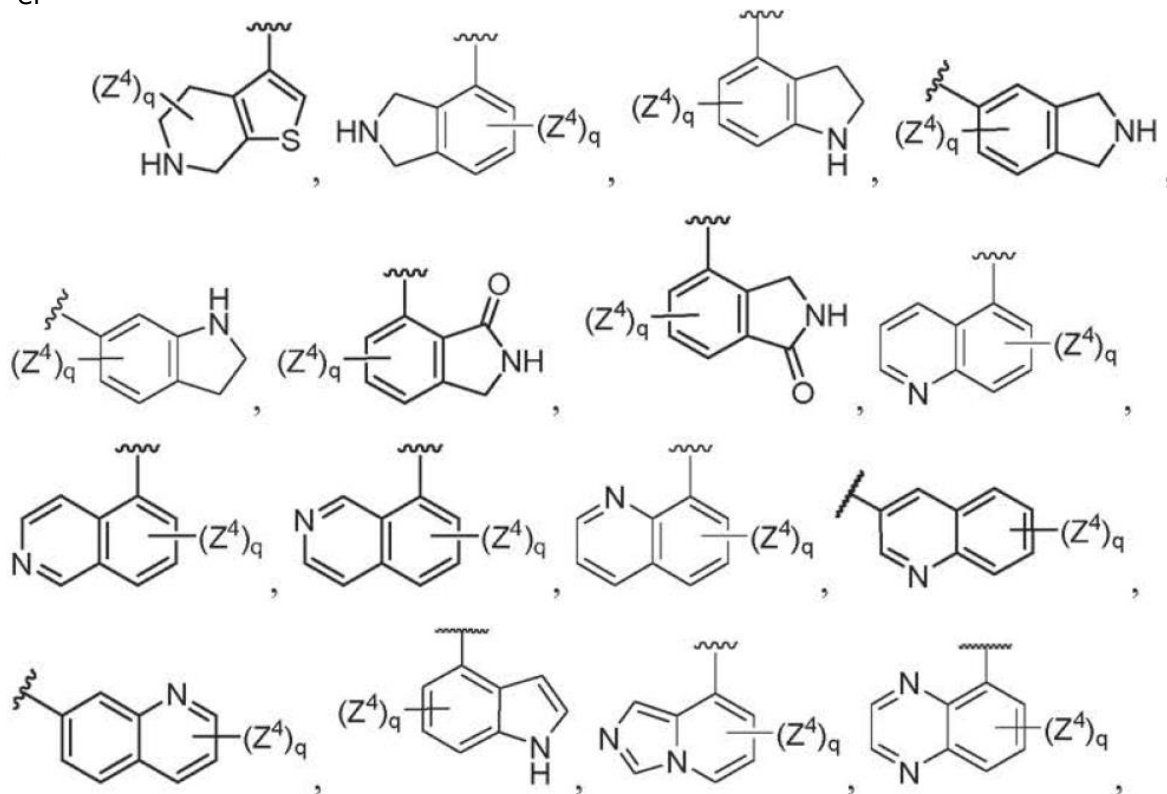
9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor
i. R⁴ er heterocyklyl eller heteroaryl; og nevnte heterocyklyl eller heteroaryl er eventuelt substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen

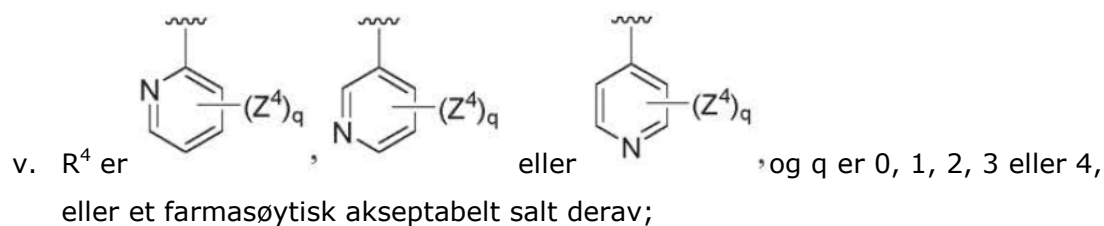
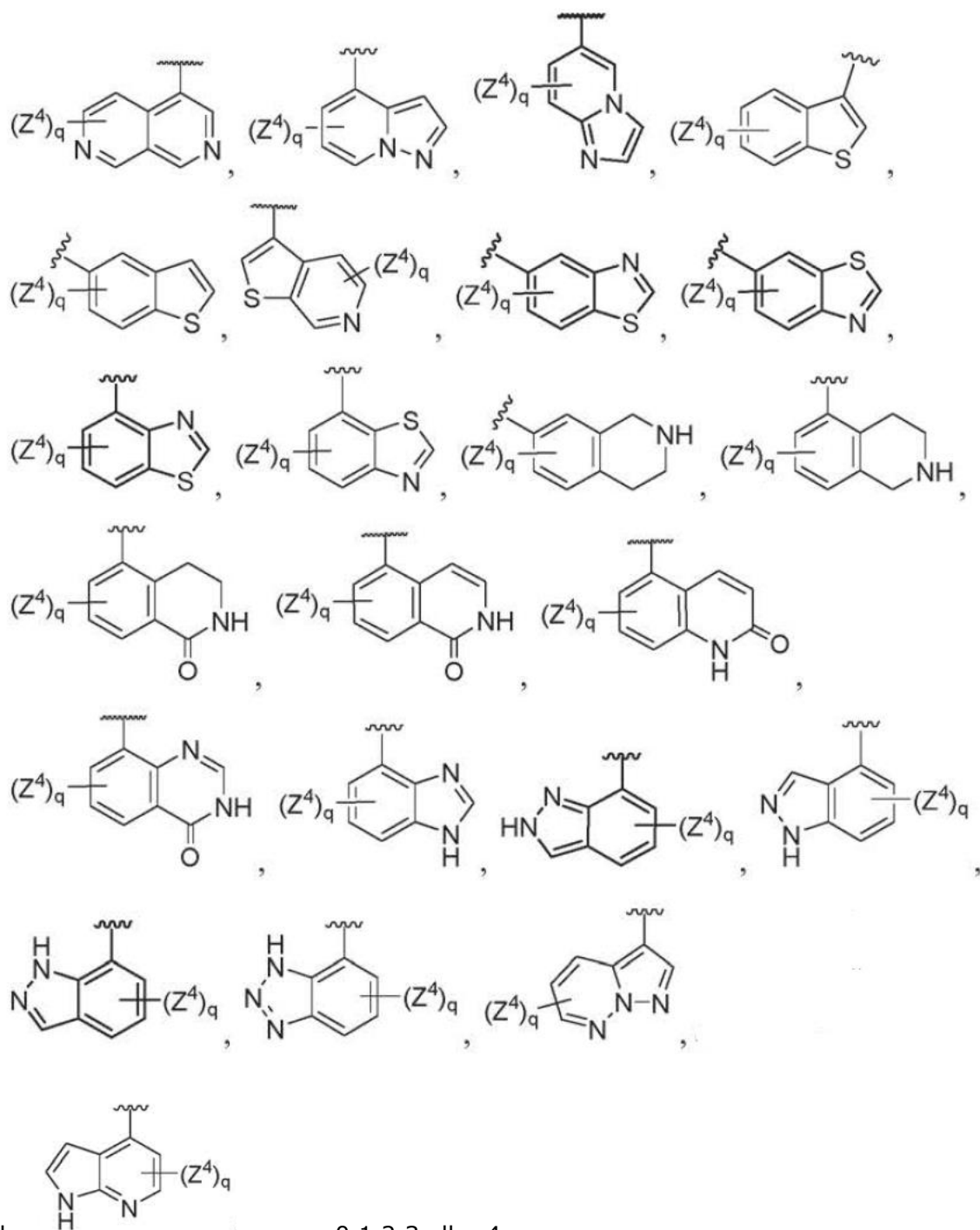
bestående av -CN, halogen, -O-R¹², -C(O)-R¹², -N(R¹³)(R¹⁴), C₁₋₉alkyl, C₁₋₉halogenalkyl, og heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv;

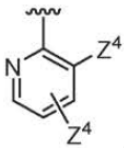
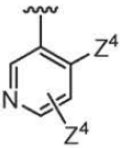
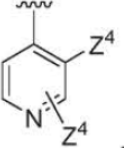
ii. R⁴ er heteroaryl eventuelt substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -O-R¹², -C(O)-R¹², -N(R¹³)(R¹⁴), C₁₋₉alkyl, C₁₋₉halogenalkyl, og heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv;

iii. R⁴ er heterocyklyl eventuelt substituert med en til tre substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av -CN, halogen, -O-R¹², -C(O)-R¹², -N(R¹³)(R¹⁴), C₁₋₉alkyl, C₁₋₉halogenalkyl, og heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt deriv;

iv. R⁴ er

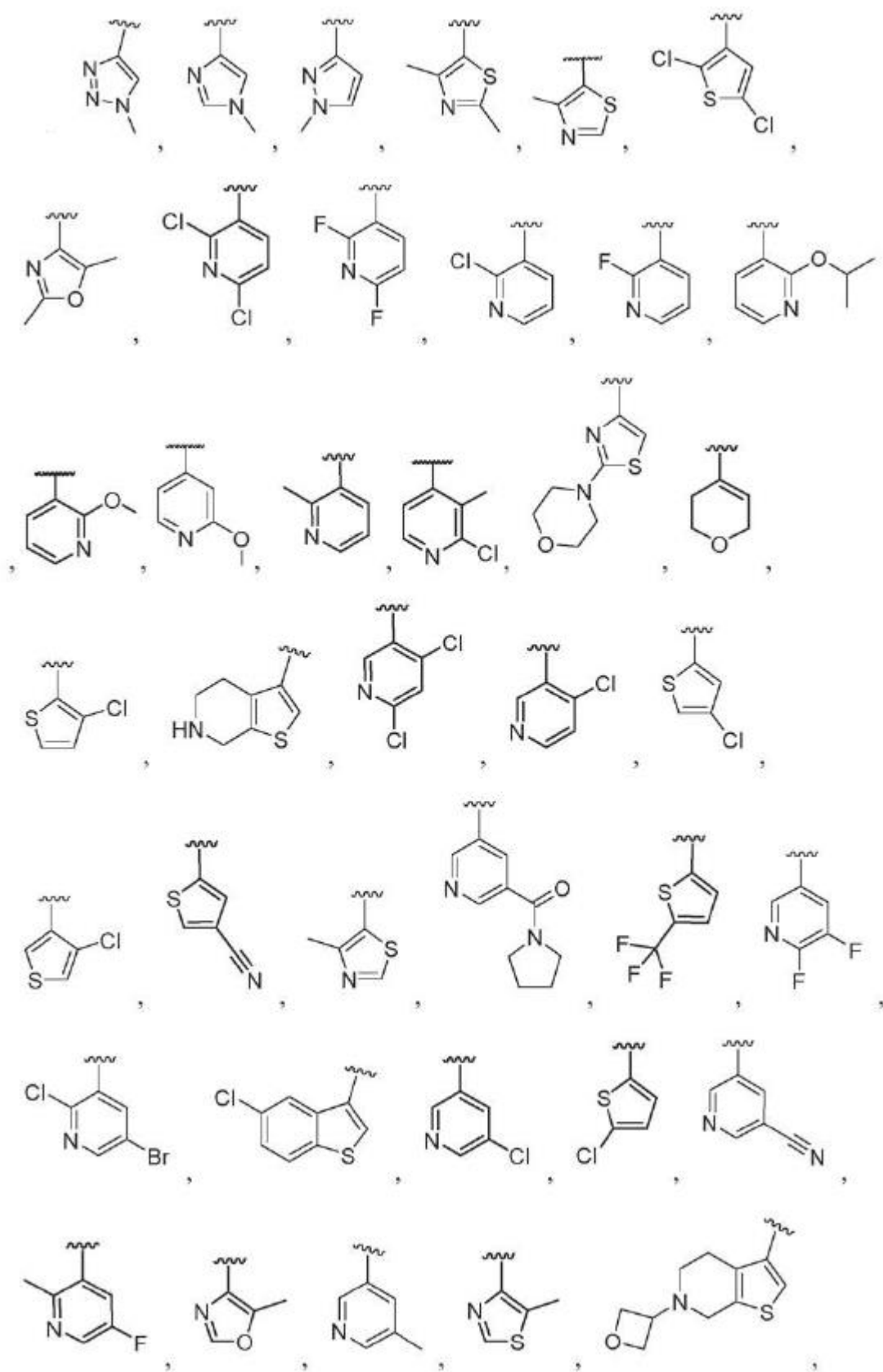


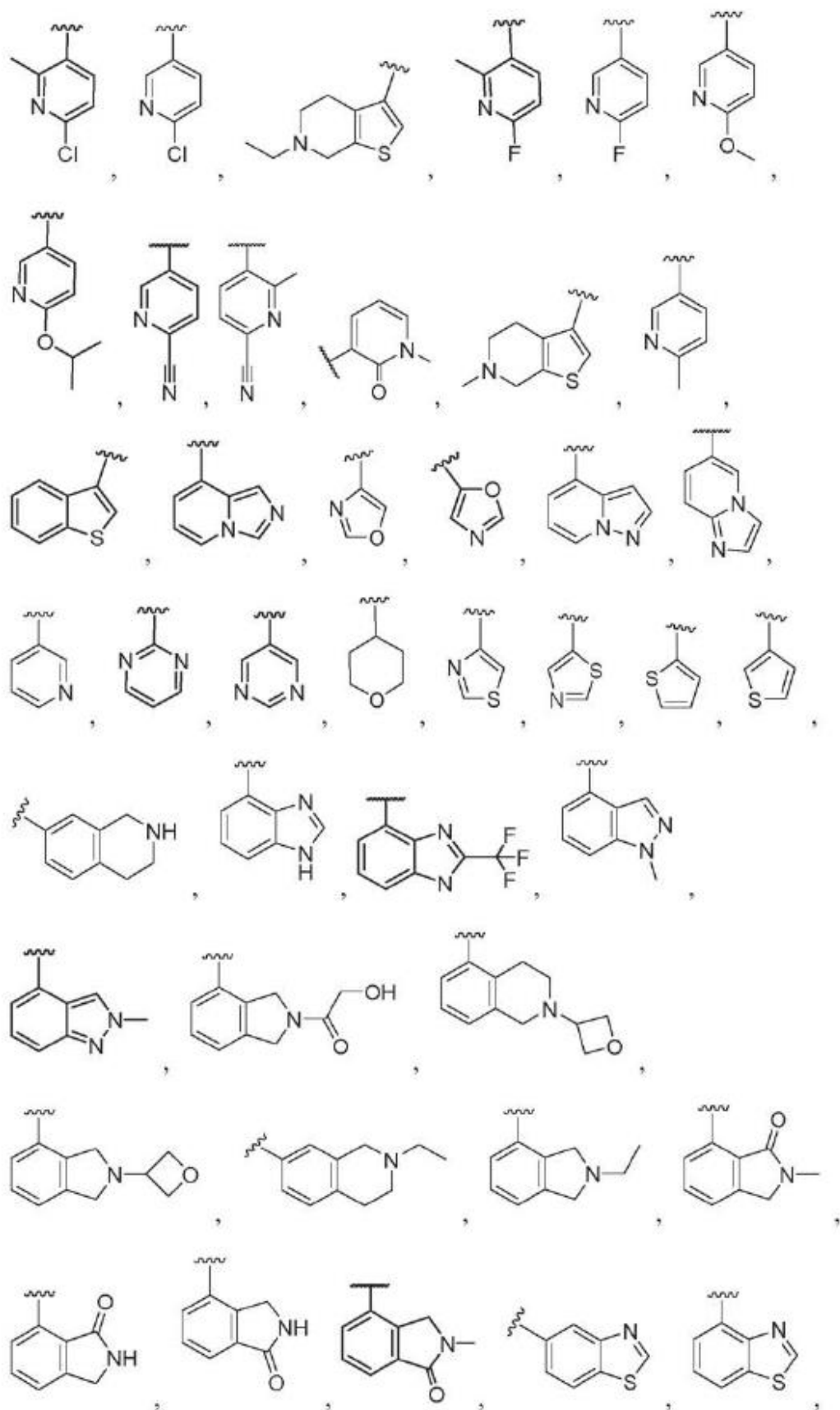


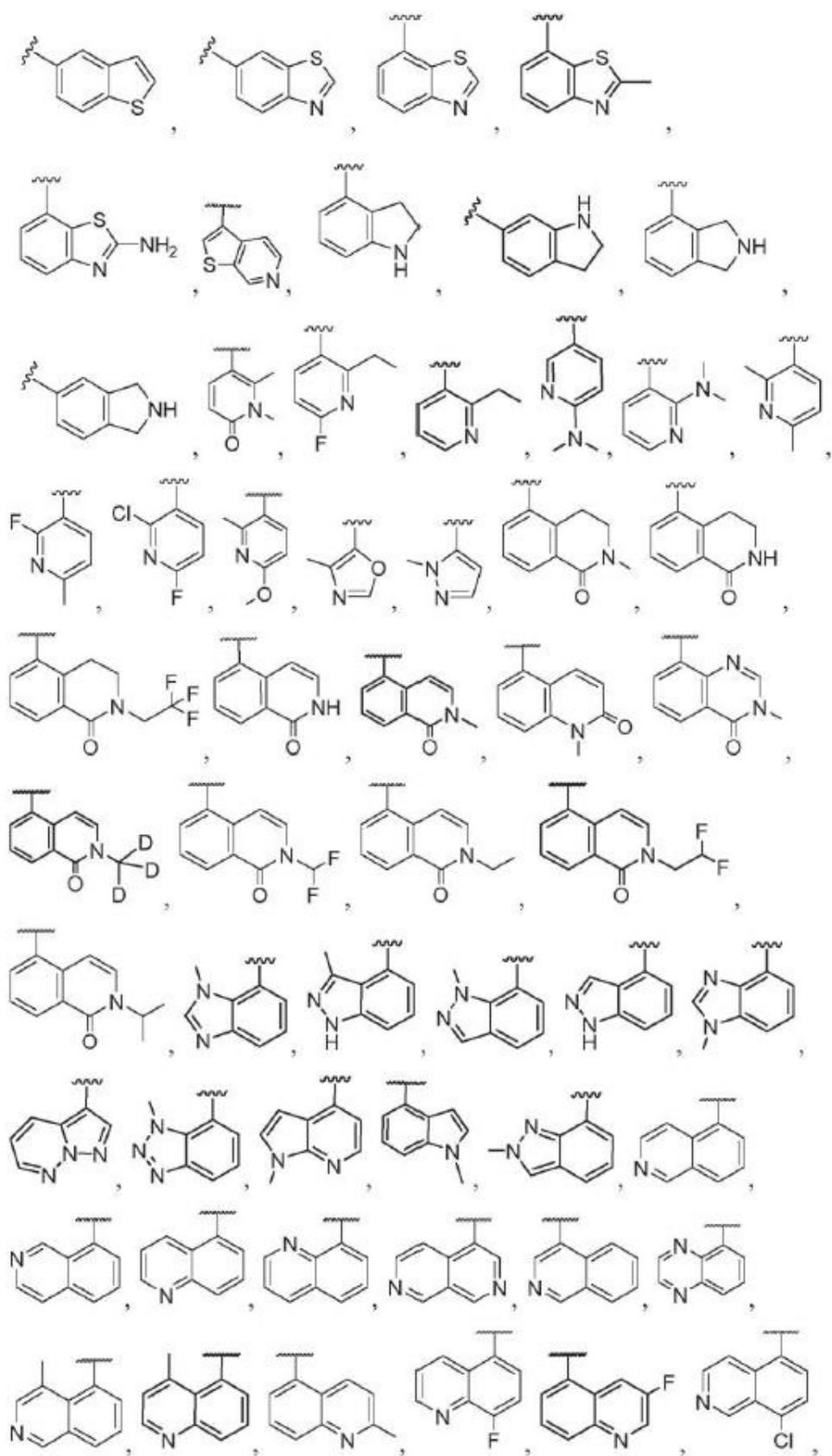
- vi. R^4 er , , eller , eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

hvor hver Z^4 fra (iv) til (vi) kan uavhengig være valgt fra gruppen bestående av
 -CN, halogen, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkyl, C_{1-9} halogenalkyl, og
 5 heterocyklyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

- vii. R^4 er







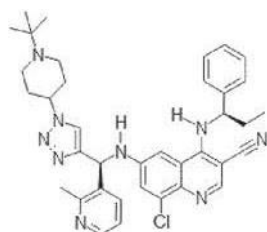


11. Sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a quinoline core, a fluorinated pyridine, a diazole, and a nitrile group.

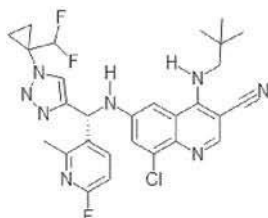
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav

13. Forbindelse ifølge krav 1 eller sammensætning ifølge krav 11, hvor forbindelsen har formel



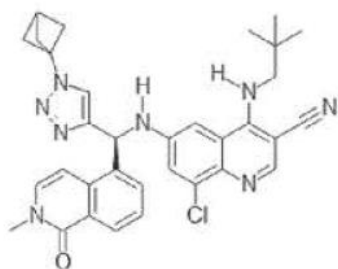
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

14. Forbindelse ifølge krav 1 eller sammensetning ifølge krav 11, hvor forbindelsen har formel



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

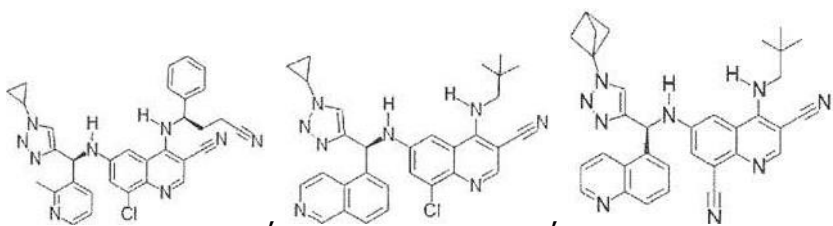
15. Forbindelse ifølge krav 1 eller sammensetning ifølge krav 11, hvor forbindelsen har formel



,

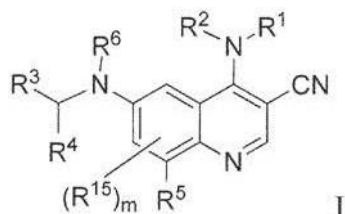
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10 16. Forbindelse ifølge krav 1 eller sammensetning ifølge krav 11, hvor forbindelsen har en av følgende formler:

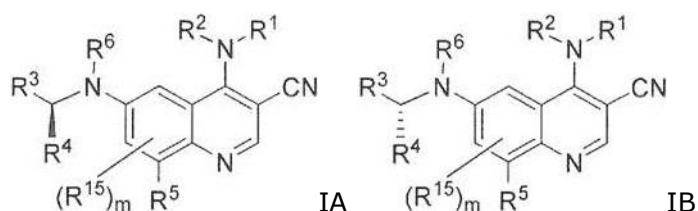


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Sammensetning omfattende en blanding av stereoisomerer av en forbindelse med formel I ifølge krav 1:



som omfatter forbindelser med formel IA og IB i et forhold på minst ca. 3: 1:



5

hvor m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 og R^{15} er som definert i krav 1.

18. Sammensetning omfattende en forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 og et ytterligere antiinflammatorisk middel, hvor nevnte ytterligere antiinflammatoriske middel er fortrinnsvis en $\alpha 4\beta 7$ -inhibitor, et steroid, et MMP-9-antistoff, en S1P1-agonist, en TNF-biologisk forbindelse eller en hvilken som helst kombinasjon derav.

10

19. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10 og 12-16 for anvendelse i terapi.

15

20. Forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand mediert av Osaka-skjoldbrusk-kreft (Cot) hos en human pasient som trenger det, hvor sykdommen eller tilstanden fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av:

20

a. kreft;

b. diabetes;

25 c. en inflammatorisk sykdom, så som inflammatorisk tarmsykdom (IBD);

- d. en fast tumor valgt fra bukspyttkjertelskreft, blærekreft, kolorektal kreft, brystkreft, prostatakreft, nyrekreft, hepatocellulær kreft, lungekreft, eggstokkreft, livmorhalskreft, gastrisk kreft, spiserørkreft, hode og nakke kreft, melanom, neuroendokrin kreft, CNS-kreft, hjernesvulster (f.eks. gliom, anaplastisk oligodendrogliom, voksen glioblastom multiforme og voksen anaplastisk astrocytom), beinkreft, og mykvevssarkom;
- e. diabetes type 1 og type 2, svangerskapssykdom, pre-diabetes, insulinresistens, metabolsk syndrom, nedsatt fastende glykemi og nedsatt glukosetoleranse;
- f. systemisk lupus erythematosus (SLE), myasthenia gravis, reumatoid artritt (RA), akutt spredt encefalomyelitt, idiopatisk trombocytopenisk purpura, multipel sklerose (MS), inflammatorisk tarmsykdom (IBD), sepsis, psoriasis, Sjogren syndrom, autoimmun hemolytisk anemi, astma eller kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), ankyloserende spondylitt, reaktiv artritt, monoartikulær artritt, osteoartritt, giktartitt, juvenil artritt, juvenilt utbrudd av reumatoid artritt, juvenil revmatoid artritt og psoriasisartritt;
- g. avvikende kolitt, iskemisk kolitt, infeksiøs kolitt, kjemisk kolitt, mikroskopisk kolitt (omfattende kollagenøs kolitt og lymfocytisk kolitt), atypisk kolitt, pseudomembranøs kolitt, fulminant kolitt, autistisk enterokulitt, ubestemt kolitt, Behçets sykdom, gastroduodenal CD, jejunoleitt, ileitt, ileokolit, Crohns (granulomatøs) kolitt, irritabel tarmsyndrom, mucositis, strålingsinducert enteritt, tyntarmsyndrom, cøliaki, magesår, divertikulitt, pouchitt, proktitt og kronisk diaré;
- h. alkoholisk hepatitt;
- i. systemisk lupus erytematosus (SLE), lupus nefritt, lupus-relaterte og autoimmune lidelser eller et symptom på SLE, hvor nevnte symptom på SLE er fortrinnsvis valgt fra leddsmerter, leddhevelse, leddgikt, tretthet, hårtap, munnsår, hovne lymfeknuter, følsomhet mot sollys, hudutslett, hodepine, følelsesløshet, prikking, anfall, synsproblemer, personlighetsendringer, magesmerter, kvalme, oppkast, unormal hjerterytme, hoste opp blod og problemer med å puste, flekkete hudfarger og Raynauds fenomen.

21. Anvendelse av en forbindelse eller sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 til fremstilling av et medikament.