



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20190853 T1

HR P20190853 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 28.06.2019.

(21) Broj predmeta: P20190853T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 08.05.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US2016040520
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.06.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16738976.6
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.06.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017007689
Datum međunarodne objave: 12.01.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3191470 A1
Datum objave europske prijave patenta: 19.07.2017.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3191470 B1
Datum objave europskog patenta: 27.02.2019.

(31) Broj prve prijave: 201562189158 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 06.07.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201562269060 P 17.12.2015. US

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

GILEAD SCIENCES, INC., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Elizabeth M. Bacon, c/o Gilead Sciences Inc. 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Gayatri Balan, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Chien-Hung Chou, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Christopher T. Clark, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Jeromy J. Cottell, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Musong Kim, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Thorsten A. Kirschberg, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
John O. Link, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Gary Phillips, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Scott D. Schroeder, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Neil H. Squires, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Kirk L. Stevens, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
James G. Taylor, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
William J. Watkins, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Nathan E. Wright, c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Sheila M. Zipfel, c/o Gilead Sciences Inc., 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US
Odvjetnik Tomislav Hadžija, u suradnji sa DENNEMEYER & ASSOCIATES, 10000
Zagreb, HR

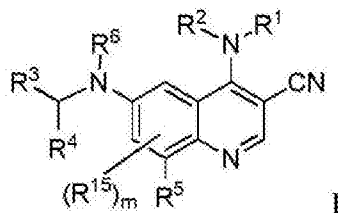
(74) Zastupnik:

(54) Naziv izuma: COT MODULATORI I POSTUPCI ZA NJIHOVU UPOTREBU

HR P20190853 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule I:



gdje

R^1 je vodik, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-C(O)-R^7$, $-S(O)_2-R^7$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^1 ;

R^2 je vodik, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^2 ;

ili R^1 i R^2 zajedno sa dušikom za koji su vezani obrazuju heterociklil ili heteroaril, gdje svaki heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^2 ;

R^3 je heterociklil ili heteroaril, gdje svaki heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^3 ;

R^4 je heterociklil ili heteroaril, gdje svaki heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^4 ;

R^5 je vodik, halo, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-9} alkiltio, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-9} alkiltio, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^5 ;

R^6 je vodik, $-C(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^6 ;

svaki R^7 je nezavisno vodik, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^7 ;

R^8 i R^9 u svakom javljanju su nezavisno vodik, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril;

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^8 ;

R^{10} i R^{11} u svakom javljanju su nezavisno vodik, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril,

gdje svaki C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril opcionalno je supstituiran sa jedan do četiri Z^{1b} ;

svaki Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 , i Z^8 je nezavisno vodik, okso, halo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, tiokso, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, C_{1-8} haloalkil, aril, heteroaril, heterociklil, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ ili $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

gdje bilo koji alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, haloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^{1a} grupe;

svaki Z^{1a} je nezavisno okso, halo, tiokso, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, C_{1-8} haloalkil, aril, heteroaril, heterociklil, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})-C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-$

$N(R^{12})S(O)_2-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-SR^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ ili $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

gdje bilo koji alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^{1b} grupe;

5 svaki R^{12} je nezavisno vodik, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil, gdje bilo koji alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^{1b} grupe;

R^{13} i R^{14} u svakom javljanju su svaki nezavisno vodik, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil;

10 gdje bilo koji alkil, alkenil, alkinil, cikloalkil, aril, heteroaril ili heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^{1b} grupe, ili R^{13} i R^{14} zajedno sa dušikom za koji su vezani obrazuju heterociklil, gdje spomenuti heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri Z^{1b} grupe;

15 svaki R^{15} je nezavisno halo, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{1-9} alkiltio, C_{1-6} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril; i

svaki Z^{1b} je nezavisno okso, tiokso, hidroksi, halo, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, C_{1-8} haloalkil, aril, heteroaril, heterociklil, $-O(C_{1-9}$ alkil), $-O(C_{2-6}$ alkenil),

$-O(C_{2-6}$ alkinil), $-O(C_{3-15}$ cikloalkil), $-O(C_{1-8}$ haloalkil), $-O(aril)$, $-O(heteroaril)$, $-O(heterociklil)$,

$-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alkil), $-NH(C_{2-6}$ alkenil), $-NH(C_{2-6}$ alkinil), $-NH(C_{3-15}$ cikloalkil), $-NH(C_{1-8}$ haloalkil),

20 $-NH(aril)$, $-NH(heteroaril)$, $-NH(heterociklil)$, $-N(C_{1-9}$ alkil)₂, $-N(C_{2-6}$ alkenil)₂, $-N(C_{2-6}$ alkinil)₂,

$-N(C_{3-15}$ cikloalkil)₂, $-N(C_{1-8}$ haloalkil)₂, $-N(aril)_2$, $-N(heteroaril)_2$, $-N(heterociklil)_2$, $-N(C_{1-9}$ alkil)(C_{2-6} alkenil),

$-N(C_{1-9}$ alkil)(C_{2-6} alkinil), $-N(C_{1-9}$ alkil)(C_{3-15} cikloalkil), $-N(C_{1-9}$ alkil)(C_{1-8} haloalkil), $-N(C_{1-9}$ alkil)($aril$), $-N(C_{1-9}$ alkil)(heteroaril), $-N(C_{1-9}$ alkil)(heterociklil), $-C(O)(C_{1-9}$ alkil),

$-C(O)(C_{2-6}$ alkenil), $-C(O)(C_{2-6}$ alkinil), $-C(O)(C_{3-15}$ cikloalkil), $-C(O)(C_{1-8}$ haloalkil), $-C(O)(aril)$,

25 $-C(O)(heteroaril)$, $-C(O)(heterociklil)$, $-C(O)O(C_{1-9}$ alkil), $-C(O)O(C_{2-6}$ alkenil), $-C(O)O(C_{2-6}$ alkinil), $-C(O)O(C_{3-15}$ cikloalkil), $-C(O)O(C_{1-8}$ haloalkil), $-C(O)O(aril)$, $-C(O)O(heteroaril)$,

$-C(O)O(heterociklil)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}$ alkil), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alkenil), $-C(O)NH(C_{2-6}$ alkinil),

$-C(O)NH(C_{3-15}$ cikloalkil), $-C(O)NH(C_{1-8}$ haloalkil), $-C(O)NH(aril)$, $-C(O)NH(heteroaril)$,

$-C(O)NH(heterociklil)$, $-C(O)N(C_{1-9}$ alkil)₂, $-C(O)N(C_{2-6}$ alkenil)₂, $-C(O)N(C_{2-6}$ alkinil)₂, $-C(O)N(C_{3-15}$ cikloalkil)₂,

30 $-C(O)N(C_{1-8}$ haloalkil)₂, $-C(O)N(aril)_2$, $-C(O)N(heteroaril)_2$, $-C(O)N(heterociklil)_2$,

$-NHC(O)(C_{1-9}$ alkil), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alkenil), $-NHC(O)(C_{2-6}$ alkinil), $-NHC(O)(C_{3-15}$ cikloalkil),

$-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalkil), $-NHC(O)(aril)$, $-NHC(O)(heteroaril)$, $-NHC(O)(heterociklil)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alkil),

$-NHC(O)O(C_{2-6}$ alkenil), $-NHC(O)O(C_{2-6}$ alkinil), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cikloalkil), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalkil),

$-NHC(O)O(aril)$, $-NHC(O)O(heteroaril)$, $-NHC(O)O(heterociklil)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alkil), $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alkenil),

35 $-NHC(O)NH(C_{2-6}$ alkinil), $-NHC(O)NH(C_{3-15}$ cikloalkil),

$-NHC(O)NH(C_{1-8}$ haloalkil), $-NHC(O)NH(aril)$, $-NHC(O)NH(heteroaril)$, $-NHC(O)NH(heterociklil)$,

$-SH$, $-S(C_{1-9}$ alkil), $-S(C_{2-6}$ alkenil), $-S(C_{2-6}$ alkinil), $-S(C_{3-15}$ cikloalkil), $-S(C_{1-8}$ haloalkil), $-S(aril)$,

$-S(heteroaril)$, $-S(heterociklil)$, $-NHS(O)(C_{1-9}$ alkil), $-N(C_{1-9}$ alkil) $S(O)(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)N(C_{1-9}$ alkil)₂,

$-S(O)(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)(C_{2-6}$ alkenil), $-S(O)(C_{2-6}$ alkinil), $-S(O)(C_{3-15}$ cikloalkil),

40 $-S(O)(C_{1-8}$ haloalkil), $-S(O)(aril)$, $-S(O)(heteroaril)$, $-S(O)(heterociklil)$, $-S(O)_2(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)_2(C_{2-6}$ alkenil),

$-S(O)_2(C_{2-6}$ alkinil), $-S(O)_2(C_{3-15}$ cikloalkil), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalkil), $-S(O)_2(aril)$,

$-S(O)_2(heteroaril)$, $-S(O)_2(heterociklil)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alkil), ili $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alkil)₂;

gdje bilo koji alkil, cikloalkil, aril, heteroaril, ili heterociklil je opcionalno supstituiran sa jedan do četiri halo,

45 C_{1-9} alkil, C_{1-8} haloalkil, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}$ alkil), $-NH(C_{3-15}$ cikloalkil), $-NH(C_{1-8}$ haloalkil), $-NH(aril)$,

$-NH(heteroaril)$, $-NH(heterociklil)$, $-N(C_{1-9}$ alkil)₂, $-N(C_{3-15}$ cikloalkil)₂, $-NHC(O)(C_{3-15}$ cikloalkil), $-NHC(O)(C_{1-8}$ haloalkil),

$-NHC(O)(aril)$, $-NHC(O)(heteroaril)$, $-NHC(O)(heterociklil)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}$ alkil),

$-NHC(O)O(C_{2-6}$ alkinil), $-NHC(O)O(C_{3-15}$ cikloalkil), $-NHC(O)O(C_{1-8}$ haloalkil), $-NHC(O)O(aril)$,

$-NHC(O)O(heteroaril)$, $-NHC(O)O(heterociklil)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)(NH)(C_{1-9}$ alkil), $S(O)_2(C_{1-9}$ alkil),

$-S(O)_2(C_{3-15}$ cikloalkil), $-S(O)_2(C_{1-8}$ haloalkil), $-S(O)_2(aril)$, $-S(O)_2(heteroaril)$, $-S(O)_2(heterociklil)$,

50 $-S(O)_2NH(C_{1-9}$ alkil), $-S(O)_2N(C_{1-9}$ alkil)₂, $-O(C_{3-15}$ cikloalkil), $-O(C_{1-8}$ haloalkil), $-O(aril)$, $-O(heteroaril)$,

$-O(heterociklil)$, ili $-O(C_{1-9}$ alkil);

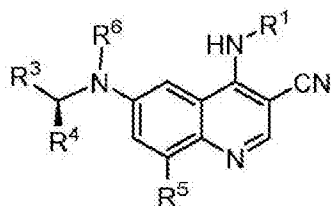
m je 0,1, ili 2;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoisomer, smjesa stereoisomera, ili deuteriziranih analoga.

2. Spoj prema zahtjevu 1, gdje

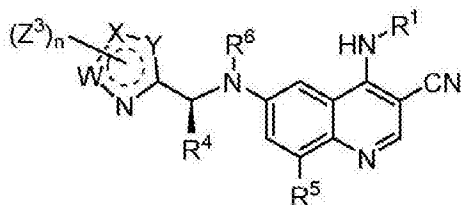
- 55 (a) R^2 je vodik i/ili m je 0, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

(b) spoj ima formulu IIA:



IIA

gdje R^1 , R^3 , R^4 , R^5 i R^6 su ako što je definirano u zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili
(c) spoj ima formulu IIIA:



IIIA

gdje R^1 , R^4 , R^5 , R^6 i Z^3 su kao što je definirano u zahtjevu 1,

W, X i Y su svaki nezavisno N ili C; i

n je 1, 2, ili 3;

ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, smjesa stereoizomera ili deuterizirani analog.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, gdje

(i) R^5 je vodik, halo, $-CN$, $O-R^7$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-C(O)N(R^7)_2$, C_{1-9} alkil, C_{2-6} alkenil, C_{2-6} alkinil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, ili heteroaril; i heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri Z^3 , ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, ili

R^5 je vodik, halo, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-O-R^7$, $-S(O)_2R^7$ ili heteroaril, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; i/ili

(ii) R^6 je vodik, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; i/ili

(iii) R^1 je $-O-R^7$, C_{1-9} alkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril; i spomenuti C_{1-9} alkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, $-CN$, $-O-R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_{1-9} alkil, C_{1-9} haloalkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, i aril, gdje spomenuti C_{3-15} cikloalkil može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine C_{1-9} alkil, i C_{1-9} haloalkil, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili

R^1 je C_{1-9} alkil, opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, $-CN$, $-O-R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, i aril, gdje spomenuti C_{3-15} cikloalkil ili heterociklil može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine C_{1-9} alkil, i C_{1-9} haloalkil, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili

R^1 je C_{3-15} cikloalkil, heterociklil ili heteroaril, gdje spomenuti C_{3-15} cikloalkil, heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, $-CN$, $-O-R^{12}$, C_{1-9} alkil, i aril, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili

R^1 je heterociklil ili heteroaril, gdje spomenuti heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, i C_{1-9} alkil, ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol, ili

R^1 je aril, opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, $-CN$, $-O-R^7$, C_{1-9} alkil, i aril, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili

R^1 je aril, opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine halo, $-O-R^7$, i C_{1-9} alkil, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli;

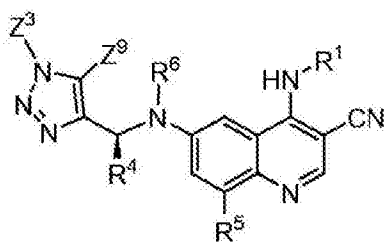
4. Spoj prema zahtjevu 2(c), gdje

(1) W je N, X is $N-Z^3$, i Y je $C-Z^3$, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; i/ili

(2) Z^3 je vodik ili C_{1-9} alkil opcionalno supstituirano sa jednim do četiri supstituenata nezavisno izabranih iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-C(O)N(R^{12})-S(O)_2R^{12}$, C_{1-9} alkil, heterociklil, aril, i heteroaril, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili

Z^3 je C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril; i spomenuti C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-OR^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, C_{1-9} alkil, C_{1-8} haloalkil, C_{1-8} hidroksialkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, i heteroaril, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli;

5. Spoj prema zahtjevu 1, koji ima formulu VIIIA:

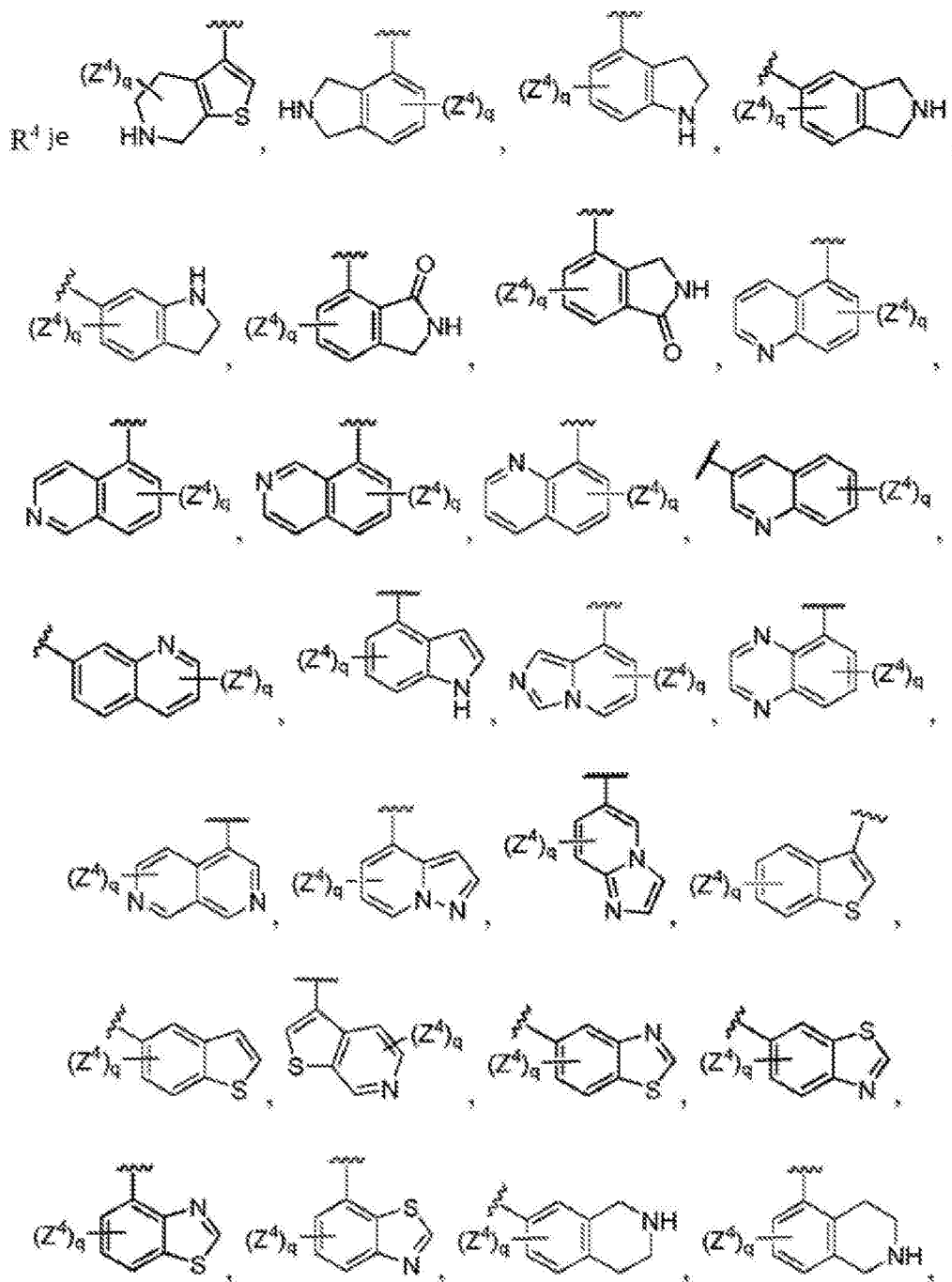


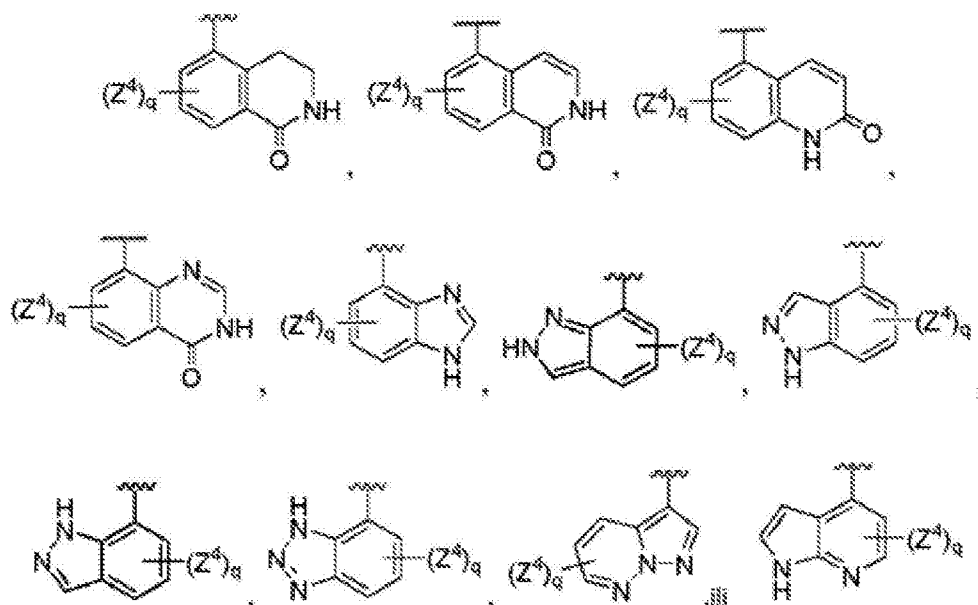
VIII A

gdje Z^3 , R^1 , R^4 , R^5 i R^6 su kao što je definirano u zahtjevu 1, i Z^9 je vodik, halo, $-CN$, ili $-O-R^{12}$; ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, smjesa stereoizomera ili deuterizirani analog.

6. Spoj prema zahtjevu 5, gdje:

- 5 Z^3 je vodik, C_{1-9} alkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril;
gdje spomenuti C_{1-9} alkil, C_{3-15} cikloalkil, ili heterociklil može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri
substituenta nezavisno izabran iz grupe koju čine okso, $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$,
 $-C(O)O-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$,
10 $-C(O)N(R^{12})-S(O)_2R^{12}$, C_{1-9} alkil, C_{1-8} haloalkil, C_{1-8} hidroksialkil, C_{3-15} cikloalkil, aril, heterociklil, i heteroaril;
 Z^9 je vodik;
 R^1 je C_{1-9} alkil, C_{3-15} cikloalkil, heterociklil, aril, ili heteroaril; gdje spomenuti C_{1-9} alkil, heterociklil, aril, ili
heteroaril mogu biti opcionalno supstituirani sa jednim do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju
čine halo, $-CN$, $-O-R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$, C_{1-9} alkil, C_{1-9} haloalkil, heterociklil, i aril, gdje spomenuti C_{3-15} cikloalkil
može biti opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine C_{1-9}
15 alkil, i C_{1-9} haloalkil;
 R^4 je heterociklil ili heteroaril;
gdje spomenuti heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jedan do tri supstituenta nezavisno
izabrana iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkil, C_{1-9} haloalkil, i heterociklil;
 R^5 je $-CN$, halo, $-O-R^7$ ili $-S(O)_2R^7$;
20 R^6 je vodik; svaki R^7 je nezavisno vodik ili C_{1-9} alkil;
gdje spomenuti C_{1-9} alkil mogu biti opcionalno supstituirani sa jednim do tri supstituenta nezavisno izabranih iz
grupe koju čine hidroksil, halo, $-O(C_{1-9}$ alkil) i aril;
svaki R^{12} je nezavisno vodik, C_{1-9} alkil ili heterociklil; gdje spomenuti C_{1-9} alkil mogu biti opcionalno
supstituirani sa jednim do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine hidroksil, halo, $-O(C_{1-9}$ alkil) i
25 aril; i
svaki R^{13} i R^{14} je nezavisno vodik ili C_{1-9} alkil; gdje spomenuti C_{1-9} alkil mogu biti opcionalno supstituirani sa
jednim do tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju čine hidroksil, halo, $-O(C_{1-9}$ alkil) i aril;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, stereoizomer, smjesa stereoizomera.
7. Spoj prema zahtjevu 6, gdje Z^3 je C_{3-15} cikloalkil opcionalno supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno
30 izabranim iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-C(O)-R^{12}$, $-OC(O)-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkil, C_{1-8} haloalkil, C_{1-8}
hidroksialkil, C_{3-15} cikloalkil, i heteroaril, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli, ili Z^3 je heterociklil opcionalno
supstituiran sa jednim do četiri supstituenta nezavisno izabranim iz grupe koju čine $-O-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, C_{1-9} alkil,
 C_{1-8} haloalkil, C_{1-8} hidroksialkil, i heterociklil, ili njihove farmaceutski prihvatljive soli;
8. Spoj prema zahtjevu 5 ili 6, gdje R^5 je cijano ili halo, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol; ili R^6 je vodik, ili
35 njihove farmaceutski prihvatljive soli;
9. Spoj prema bilo kojem od prethodnih zahtjeva, gdje
- (i) R^4 je heterociklil ili heteroaril; i spomenuti heterociklil ili heteroaril je opcionalno supstituiran sa jednim
do tri supstituenta nezavisno izabranim iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9}
40 alkil, C_{1-9} haloalkil, i heterociklil, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;
- (ii) R^4 je heteroaril opcionalno supstituiran sa jednim ili tri supstituenta nezavisno izabranim sa jednim do tri
supstituenta nezavisno izabranim iz iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkil,
 C_{1-9} haloalkil, i heterociklil, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;
- (iii) R^4 je heterociklil opcionalno supstituiran sa jednim ili tri supstituenta nezavisno izabranih iz grupe koju
čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkil, C_{1-9} haloalkil, i heterociklil, ili njegova farmaceutski
45 prihvatljiva sol;
- (iv)





i q je 0, 1, 2, 3 ili 4;

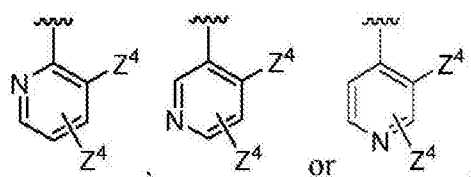
(v) R^4 je



5

i q je 0, 1, 2, 3 ili 4, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

(vi) R^4 je

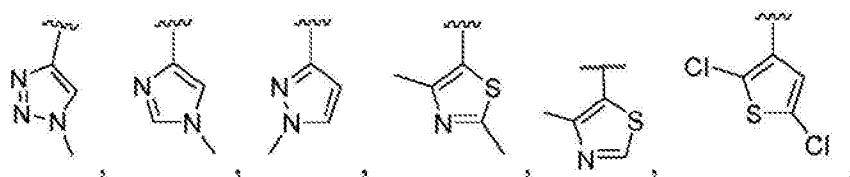


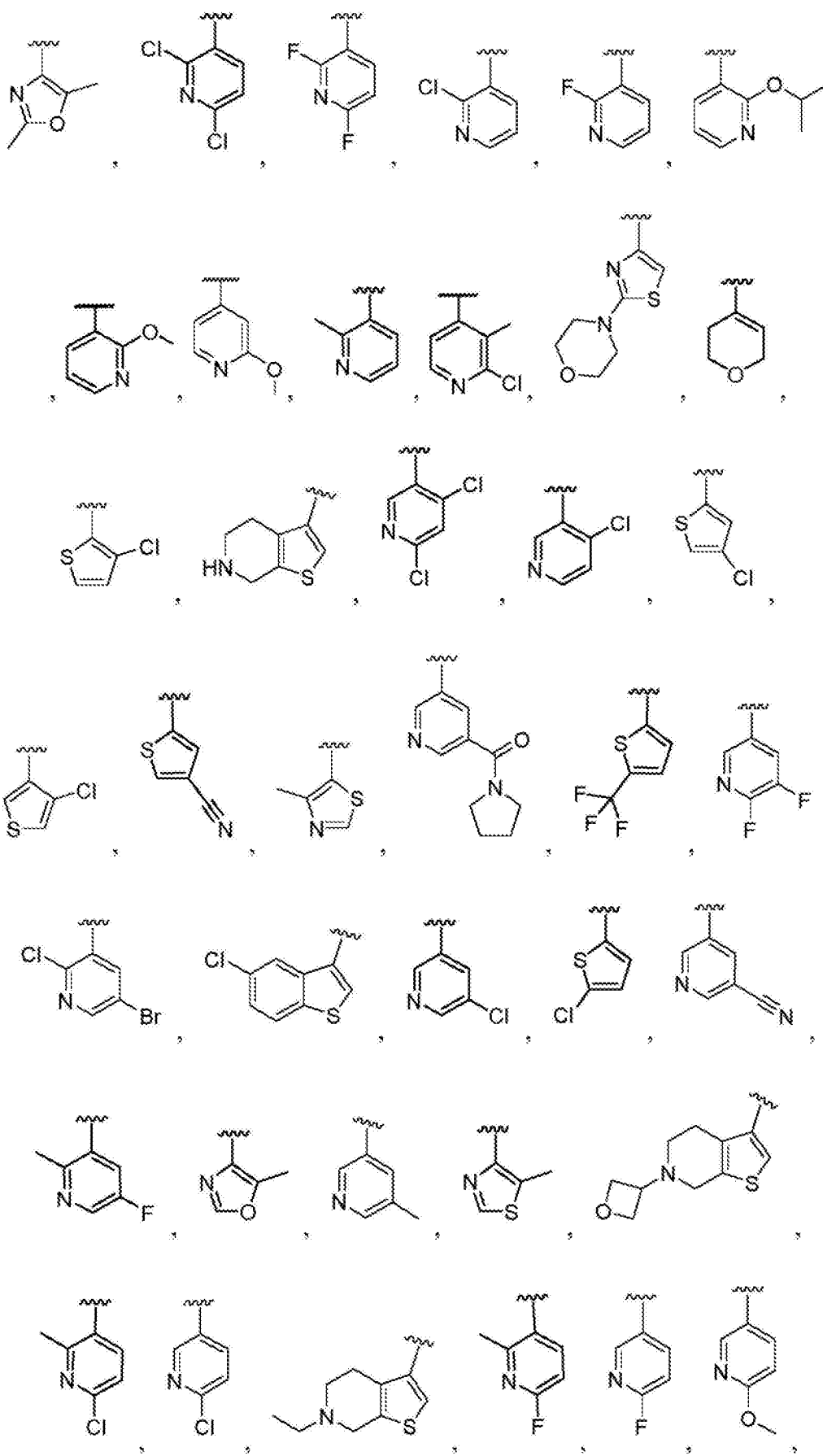
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

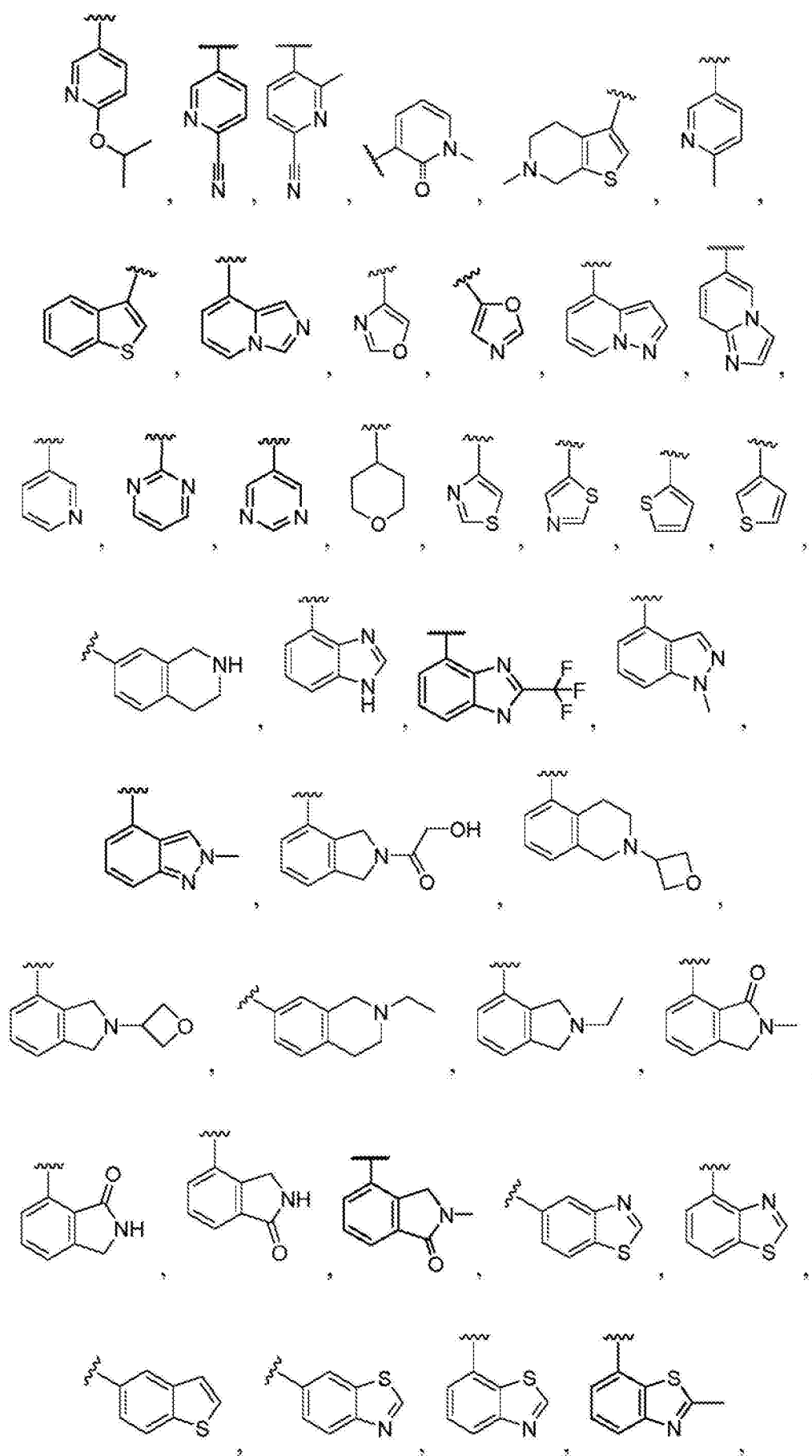
gdje svaki Z^4 od (iv) do (vi) može biti nezavisno izabran iz grupe koju čine $-CN$, halo, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-N(R^{13})(R^{14})$, C_{1-9} alkil, C_{1-9} haloalkil, i heterociklil, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

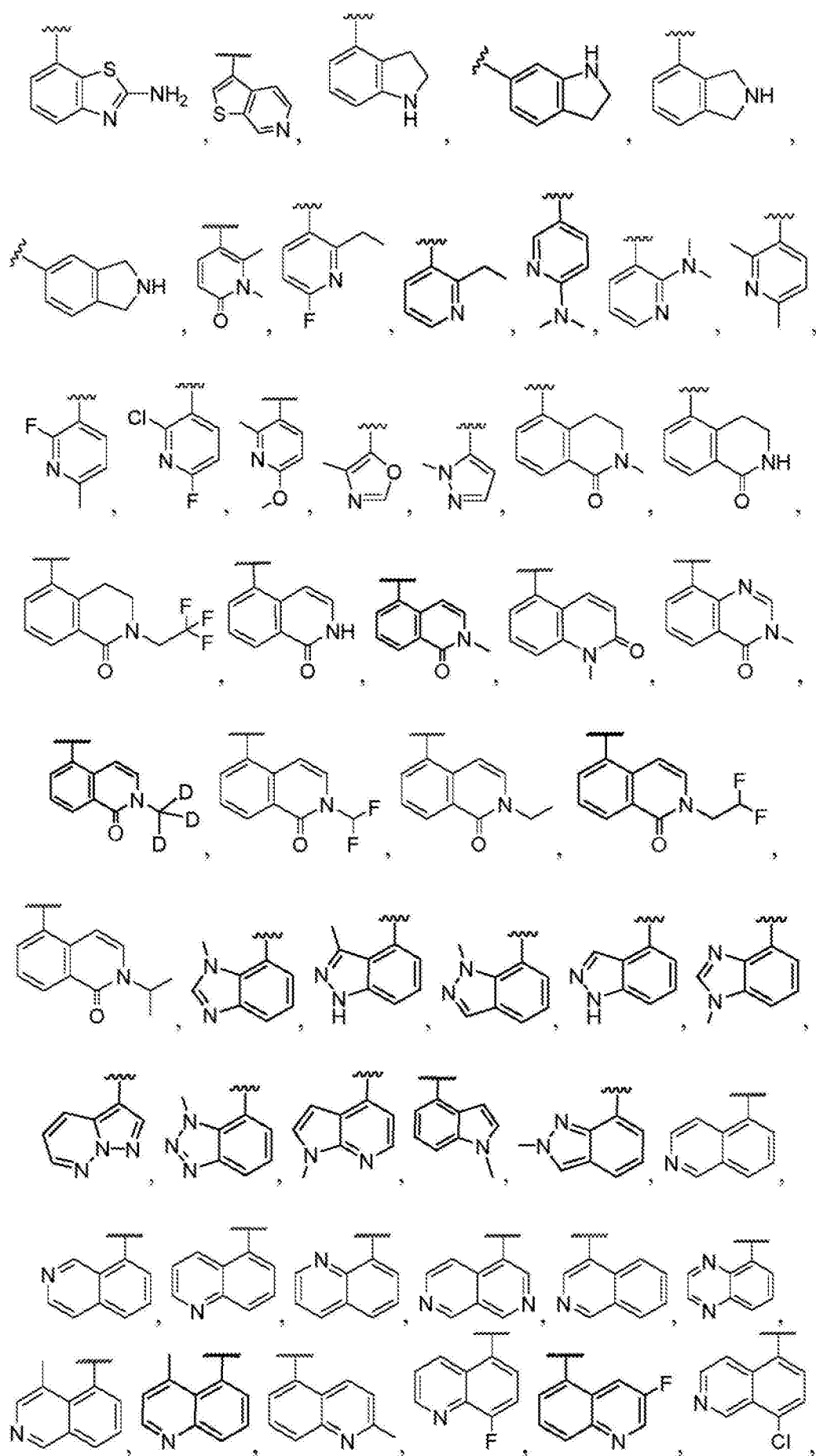
10

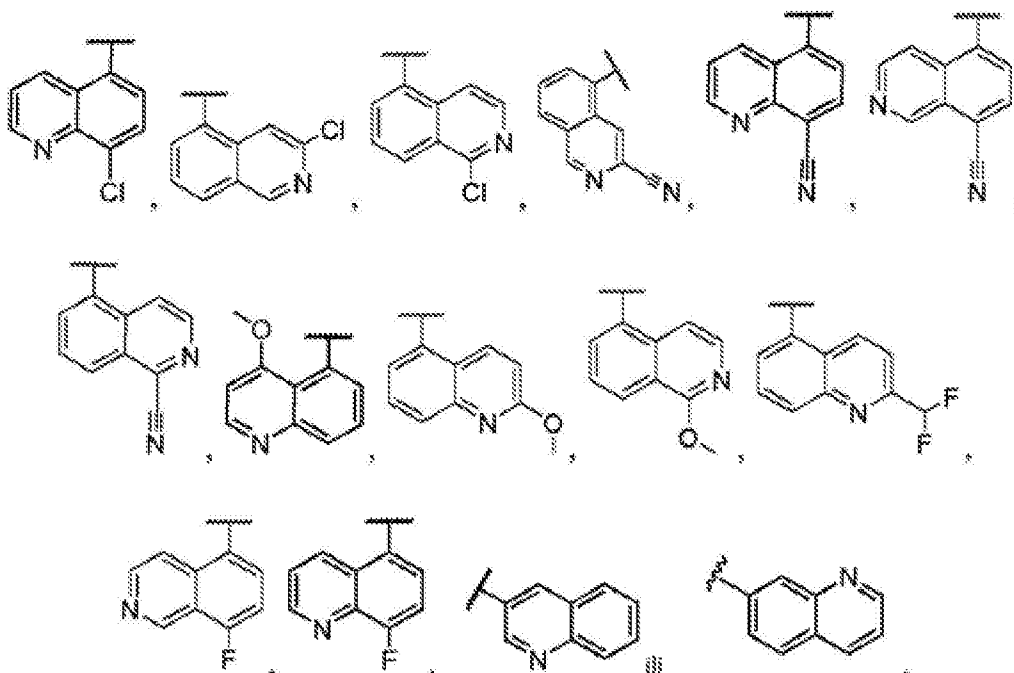
(vii) R^4 je



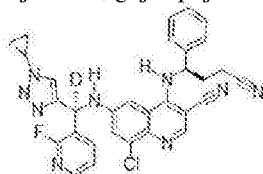








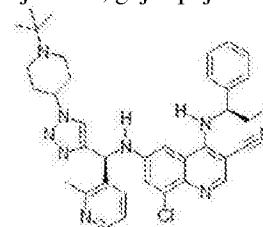
10. Spoj prema zahtjevu 1 izabrano iz **Tabele 1**, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
11. Sastav koji sadrži spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-10 i farmaceutski prihvatljiv nosač.
12. Spoj prema zahtjevu 1 ili sastav prema zahtjevu 11, gdje spoj ima formulu



5

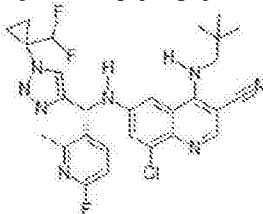
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

13. Spoj prema zahtjevu 1 ili sastav prema zahtjevu 11, gdje spoj ima formulu



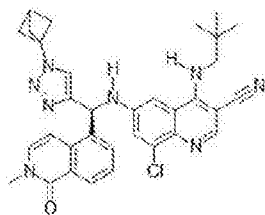
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

- 10 14. Spoj prema zahtjevu 1 ili sastav prema zahtjevu 11, gdje spoj ima formulu



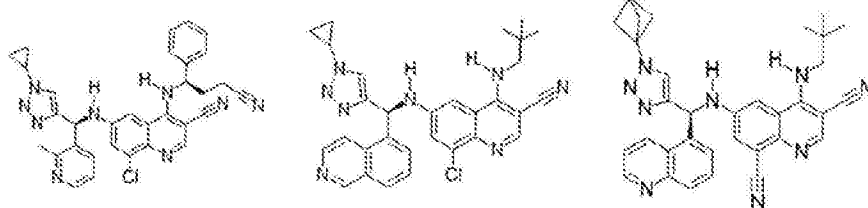
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Spoj prema zahtjevu 1 ili sastav prema zahtjevu 11, gdje spoj ima formulu



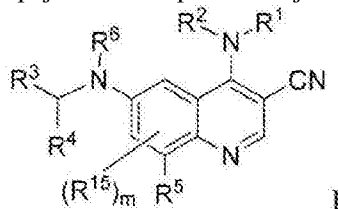
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

16. Spoj prema zahtjevu 1 ili kompozicija prema zahtjevu 11, gdje spoj ima jednu od sljedećih formula:

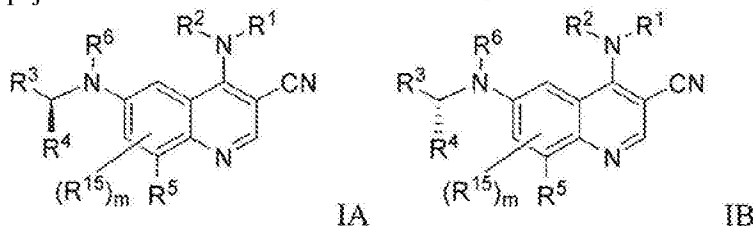


ili njihova farmaceutski prihvatljiva sol.

17. Sastav koji sadrži smjesu stereoizomera spoja formule I prema zahtjevu 1:



gdje smjesa sadrži spojeve formule IA i IB u odnosu od bar oko 3:1:



gdje m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ i R¹⁵ su kao što je definirano u zahtjevu 1.

18. Sastav koji sadrži spoj ili sastav prema bilo kojem od zahtjeva 1-17 i dodato antiinflamatorno sredstvo, gdje je spomenuto dodatno anti-inflamatorno sredstvo poželjno $\alpha 4\beta 7$ inhibitor, steroid, MMP9 antitijelo, S1P1 agonist, TNF biološko sredstvo, ili bilo koja njihova kombinacija.
19. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-10 i 12-16 za upotrebu u terapiji.
20. Spoj ili sastav prema bilo kojem od zahtjeva 1-17 za upotrebu u postupku liječenja bolesti ili stanja u kojima posreduje 'cancer Osaka thyroid' (Cot) kod humanog pacijenta kome je to potrebno, gdje je bolest ili stanje poželjno izabrano iz grupe koju čine:

(A) rak;

(B) dijabetes;

(C) inflamatorna bolest kao što je inflamatorna bolest crijeva (IBD);

(D) čvrsti tumor izabran iz grupe koju čine rak gušterače, rak mjehura, kolorektalni rak, rak grudi, rak prostate, rak bubrega, hepatocelularni rak, rak glave, rak jajnika, rak cerviksa, rak želuca, ezofagusni rak, rak glave i vrata, melanom, neuroendokrini rakovi, rakovi CNS, tumori mozga (*npr.*, glioma, anaplastični oligodendrogliom, glioblastom multiforme kod odraslih, i anaplastični astrocitom kod odraslih), rak kostiju, ili sarkom mekog tkiva;

(E) dijabetes tipa 1 i tipa 2, gestacijski dijabetes, predijabetes, otpornost na inzulin, metabolički sindrom, oštećena glikemija natašte i poremećena tolerancija glukoze;

(F) sistemski eritemski lupus (SLE), mijastenija gravis, reumatoidni artritis (RA), akutni diseminirani encefalomijelitis, idiopatska trombocitopenija purpura, multiple skleroza (MS), inflamatorna bolest crijeva (IBD), sepsa, psorijaza, Sjögrenov sindrom, autoimuna hemolitička anemija, astma, ili kronična obstruktivna bolest pluća (COPD), ankilozni spondilitis, akutni giht i ankilozni spondilitis, reaktivni artritis, monoartikularni artritis, osteoartritis, gihtični artritis, juvenilni artritis, juvenilni početak reumatoidnog artritisa, juvenilni reumatoidni artritis ili psorijatični artritis

(G) raznovrsni kolitis, ishemijski kolitis, infektivni kolitis, kemijski kolitis, mikroskopski kolitis (uključujući kolageni kolitis i limfocitni kolitis), atipični kolitis, pseudomembranozni kolitis, fulminantni kolitis, autistički

enterokolitis, neodređeni kolitis, Behçetova bolest, gastroduodenalni CD, jejunoileitis, ileitis, ileokolitis, Crohnovi (granulomatozni) kolitis, sindrom iritiranih crijeva, mukozitis, radiacijski inducirani enteritis, sindrom kratkih crijeva, celijakija, čir želuca, divertikulitis, poučitis, proktitis, i kronična dijareja;

(H) alkoholini hepatitis;

5 (I) sistemski lupus eritematosus (SLE), lupus nefritis, autoimuni poremećaji u vezi sa lupusom ili ostali ili simptomi SLE; gdje simptomi sistemskog lupus eritematozusa uključuju bol u zglobovima, oticanje zglobova, artritis, umor, gubitak kose, rane u ustima, natekle limfne čvorove, osjetljivost na sunce, osip na koži, glavobolje, ukočenost, peckanje, napade, probleme sa vidom, promjene ličnosti, abdominalnu bol, muka, povraćanje, abnormalni srčani ritam, iskašljavanje krvi i teškoće pri disanju, depigmentaciju kože i Raynaud-ov

10

fenomen.

21. Upotreba spoja ili sastava prema bilo kojem od zahtjeva 1-17 u proizvodnji lijeka.