



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P20241015 T1

HR P20241015 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01)
C07D 417/00 (2006.01)
C07D 419/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 08.11.2024.

(21) Broj predmeta: P20241015T

(22) Datum podnošenja: 18.07.2017.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 21202619.9
Datum podnošenja europske prijave patenta: 18.07.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3971177 A1
Datum objave europske prijave patenta: 23.03.2022.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3971177 B1
Datum objave europskog patenta: 26.06.2024.

(31) Broj prve prijave: 201662364620 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 20.07.2016. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta: 17830463.0 18.7.2017.

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, CH
Jialiang Li, Changshu Jiangsu, CN
Luca Arista, Basel, CH
Sreehari Babu, Madhapur Hyderabad, IN
Jianwei Bian, Changshu Jiangsu, CN
Kai Cui, Changshu Jiangsu, CN
Michael Patrick Dillon, South San Francisco, , US
Rene Lattmann, Oberwil, CH
Lv Liao, Shanghai, CN
Rita Ramos, Basel, CH
Nikolaus Johannes Stiefl, Basel, CH
Thomas Ullrich, Basel, CH
Peggy Usselmann, Basel, CH
Xiaoyang Wang, Shanghai, CN
Liladhar Murlidhar Waykole, Shanghai, CN
Sven Weiler, Loerrach, DE
Yubo Zhang, Shanghai, CN
Yizong Zhou, Shanghai, CN
Tingying Zhu, Shanghai, CN
Dimitrios Lizos, Basel, CH

(74) Zastupnik:

Vukmir i suradnici odvjetničko društvo d.o.o., 10000 Zagreb, HR

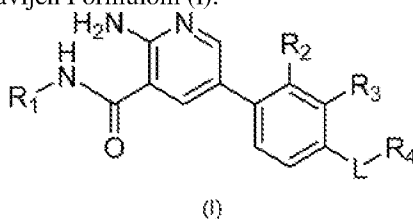
(54) Naziv izuma:

DERIVATI AMINOPIRIDINA I NJIHOVA UPORABA KAO SELEKTIVNIH ALK-2 INHIBITORA

HR P20241015 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Spoj, **naznačen time**, što je predstavljen Formulom (I):



ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol;

pri čemu

L je veza, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, ili $-C(O)-NH-(CH_2)_n$;

n je 1, 2, ili 3;

R₁ se bira od sljedećih: C₃-C₇ cikloalkil opcionalno supstituiran jednom ili više puta sa supstuentom neovisno odabranim od hidroksila, halogena i C₁-C₃ alkila; i premošteni C₅-C₁₀ cikloalkil opcionalno supstituiran jednom ili više puta sa supstuentom neovisno odabranim od hidroksila i hidroksiC₁-C₃ alkila;

R₂ i R₃ se neovisno biraju od sljedećih: H, halogen, i C₁-C₃ alkil;

R₄ je heterociklički nearomatski prsten koji sadrži N i opcionalno sadrži jedan ili više dodatnih heteroatoma odabranih od N, O i S, pri čemu navedeni prsten je zasićeni ili nezasićeni nearomatski prsten ili sustav prstena, koji je 4-člani, 5-člani, 6-člani, ili 7-člani monociklički prsten koji sadrži 1, 2 ili 3 heteroatoma odabrana od O, S i N, pri čemu najmanje jedan heteroatom je N, 6-člani, 7-člani, 8-člani, 9-člani, 10-člani, 11-člani, ili 12-člani biciklički sustav prstena koji sadrži 1, 2, 3, 4 ili 5 heteroatoma odabranih od O, S i N, gdje najmanje jedan heteroatom je N, ili 10-člani, 11-člani, 12-člani, 13-člani, 14-člani, ili 15-člani triciklički sustav prstena koji sadrži 1, 2, 3, 4, 5, 6 ili 7 heteroatoma odabranih od O, S i N, gdje najmanje jedan heteroatom je N; dok N i S mogu također opcionalno biti oksidirani do različitih oksidacijskih stanja; i prsten može biti fuzioniran, premošten ili spirociklički prsten; i pri čemu navedeni prsten je opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇; svaki R₇ se neovisno bira od sljedećih: C₁-C₃ alkil, hidroksiC₁-C₃ alkil, haloC₁-C₃ alkil, C₁-C₃ alkoksiC₁-C₃ alkil, haloC₁-C₃ alkoksiC₁-C₃ alkil, C₂-C₄ alkinil, cijanoC₁-C₃ alkil, i $(CH_2)_m-R_8$;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R₈ se bira od sljedećih:

4-člani, 5-člani, ili 6-člani zasićeni ili nezasićeni nearomatski heterociklički prsten koji sadrži jedan ili više heteroatoma odabrana od N, O i S, pri čemu je navedeni prsten opcionalno supstituiran jednom ili više puta sa supstuentom neovisno odabranim od okso, SO₂C₁-C₃ alkila, i haloC₁-C₃ alkila; i

C₃-C₆ cikloalkil opcionalno supstituiran jednom ili više puta s halogenom.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, što

R₄ se bira od sljedećih: NR₅R₆; 5-člani heterociklički nearomatski prsten koji sadrži N i opcionalno sadrži jedan ili više dodatnih heteroatoma odabranih od N, O i S, pri čemu je navedeni prsten opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇ i gdje je navedeni prsten vezan na ostatak molekule preko ugljikovog atoma u prstenu; i 6-člani heterociklički nearomatski monociklički ili biciklički prsten koji sadrži N i opcionalno sadrži jedan ili više dodatnih heteroatoma odabranih od N, O i S, pri čemu je navedeni prsten opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇ i gdje je navedeni prsten vezan na ostatak molekule preko ugljikovog atoma u prstenu;

R₅ i R₆ zajedno s N atomom s kojim su vezani, tvore

5-člani prsten koji sadrži jedan dodatni heteroatom odabran od N, O i S, opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇;

6-člani prsten koji sadrži jedan dodatni heteroatom odabran od N, O i S, opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇; ili

7-člani spirocikl koji opcionalno sadrži jedan dodatni heteroatom odabran od N, O i S, opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇.

3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, što

R₂ i R₃ su vodik;

L je veza;

R₄ je 6-člani heterociklički nearomatski biciklički prsten koji sadrži N i opcionalno sadrži jedan ili više dodatnih heteroatoma odabranih od N, O i S, pri čemu je navedeni prsten opcionalno supstituiran jednom ili više puta s R₇ i pritom je navedeni prsten vezan na ostatak molekule preko ugljikovog atoma u prstenu;

R₇ je $(CH_2)_m-R_8$;

m je 0, 1, 2 ili 3;

R₈ je 6-člani zasićeni ili nezasićeni nearomatski heterociklički prsten koji sadrži jedan ili više heteroatoma odabrana od N, O i S, pri čemu je navedeni prsten opcionalno supstituiran jednom ili više puta sa supstuentom koji je neovisno odabran od okso, SO₂C₁-C₃ alkila, i haloC₁-C₃ alkila.

4. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time**, što R₁ je cikloheksil supstituiran jednom s hidroksilom.

5. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time, što** R₁ je biciklo[2.2.2]oktanil supstituiran s hidroksilom.
6. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 3, ili njegova farmaceutska prihvatljiva sol, **naznačen time, što** R₁ je biciklo[1.1.1]pentanil supstituiran s hidroksimetilom.
7. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time, što** je odabran od sljedećih:
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 5-(4-(1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(3-morfolinopropil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-(3-(2-metoksietil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(1-izopropilpirolidin-3-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-(3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(3-(3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(3,3,3-trifluoropropil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(pirolidin-3-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(2-metoksietil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(3-fluoro-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 5-(4-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)metil)fenil)-2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-(3-(3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(oksetan-3-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(oksetan-3-il)metil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-(3-(piperidin-1-il)propoksi)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(4-(3-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 - 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)nikotinamid;
 - 2-amino-5-(3-fluoro-4-(2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)nikotinamid;

2-amino-N-cikloheksil-5-(4-morfolinofenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-(-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-(-3-(2-cijanoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-(3-morfolinopropoksi)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(3-(prop-2-in-1-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-(-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)-2-klorofenil)-2-amino-N-(-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-(-4-hidroksi-4- metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-(-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4- hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-(-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(-4- hidroksi-4-metilcikloheksil)nikotinamid;
 5-(4-(-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(-4-hidroksi-4- metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-(piperidin-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-(-3-(oksetan-3-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)karbamoil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-(-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(-3-hidroksiadamantan-1-il)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-(morfolin-4-karbonil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(2,3-difluoro-4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-(-4-hidroksi-4- metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil-4-d)-5-(4-(-3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(2-kloro-4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-(-4-hidroksi-4- metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(3-(2-hidroksipropan-2-il)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-(-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(3-(morfolin-4-karbonil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(3-kloro-4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)nikotinamid;
 5-(4-(-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-(-4-hidroksi-1- metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(2-metil-4-((2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)nikotinamid; i
 2-amino-N-cikloheksil-5-(3-(4-(2-hidroksietil)piperazin-1-karbonil)fenil)nikotinamid;
 ili njegova farmaceutska prihvatanja sol.

8. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, što je odabran od sljedećih:

2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 5-(4-((S)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-morfolinopropil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid ;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoksietil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-izopropil-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(1-izopropilpirolidin-3-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-

azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4r)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(pirolidin-3-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoksietil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,3S,4R)-3-fluoro-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1s,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)fenil)-2-amino-N-((1r,4r)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid ;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid ;
 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(2-fluoro-4-(piperazin-1-il)fenil)-N-((1r,4r)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)nikotinamid;
 2-amino-N-(3-(hidroksimetil)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-ilmetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-trifluoroetoksi)etil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(3-fluoro-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-trifluoropropil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4- hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N- ((1r,4R)-4-

hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-cijanoetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-
 hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(prop-2-in-1-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 5 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(prop-2-in-1-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)-2-klorofenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-
 hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 10 2-amino-5-(2-fluoro-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-
 metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(4- hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-
 1-il)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-hidroksi-
 15 4-metilcikloheksil)nikotinamid;
 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-
 metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(but-2-in-1-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-
 hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 20 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-
 azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3-(oksetan-3-il)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 25 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-cikloheksil-5-(4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)karbamoil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4S)-4-
 hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 30 il)fenil)nikotinamid;
 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1R,3R)-3- hidroksiadamantan-1-
 il)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(oksetan-3-ilmetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 35 2-amino-N-((1s,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1S,5R)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(4-(((R)-2-metilpirolidin-1- il)metil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluoroetil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(4-hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-
 1-il)nikotinamid;
 40 2-amino-5-(2,3-difluoro-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-
 metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-metoksietil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-difluoropropil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N- ((1r,4S)-4-
 45 hidroksicikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-N-((1r,4S)-4-hidroksicikloheksil-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-izopropil-3- azabicyklo[3.1.0]heksan-1-
 il)fenil)nikotinamid;
 50 2-amino-N-((1s,4s)-4-hidroksicikloheksil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-karbonil)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-(4-
 hidroksibicyklo[2.2.2]oktan-1-il)nikotinamid;
 2-amino-5-(2-kloro-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-
 metilcikloheksil)nikotinamid;
 55 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorocikloheksil)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-
 4-metilcikloheksil)nikotinamid;
 2-amino-N-(3-(2-hidroksipropan-2-il)bicyklo[1.1.1]pentan-1-il)-5-(4-((1R,5S)-3- (tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-
 azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid;
 2-amino-5-(3-kloro-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-
 60 metilcikloheksil)nikotinamid;
 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil)fenil)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-1-
 metilcikloheksil)nikotinamid; i

2-amino-N-((1r,4R)-4-hidroksi-4-metilcikloheksil)-5-(2-metil-4-(((R)-2-metilpirolidin-1-il)metil)fenil)nikotinamid;

9. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-3, 5, 7 i 8, **naznačen time, što** spoj Formule (I) je 2-amino-N-(4-hidroksibiciklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(-4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid fumarat, ili njegov hidrat.
10. Spoj prema patentnom zahtjevu 9, **naznačen time, što** je 2-amino-N-(4-hidroksibiciklo[2.2.2]oktan-1-il)-5-(-4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3-azabicyklo[3.1.0]heksan-1-il)fenil)nikotinamid fumarat dihidrat.
11. Spoj prema patentnom zahtjevu 9 ili 10, **naznačen time, što** je kristalan.
12. Spoj prema patentnom zahtjevu 11, **naznačen time, što** posjeduje uzorak rendgenske difrakcije na prahu koji ima najmanje jedan od sljedećih maksimuma izraženih u stupnjevima 2-theta na kutovima ($\pm 0,2$ stupnja): 7,0, 14,2, 15,6, 16,2, 18,0, 19,2, i 25,1.
13. Farmaceutski pripravak, **naznačen time, što** sadrži terapijski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegove farmaceutski prihvatljive soli, i jedan ili više farmaceutski prihvatljivih nosača.
14. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, što** je za uporabu kao lijek.
15. Spoj prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 12, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol, **naznačen time, što** je za uporabu u liječenju poremećaja ili bolesti koja se bira od heterotopne osifikacije i progresivne osificirajuće fibrodisplazije.
16. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 15, **naznačen time, što** poremećaj ili bolest je heterotopna osifikacija.
17. Spoj za uporabu prema patentnom zahtjevu 15, **naznačen time, što** poremećaj ili bolest je progresivna osificirajuća fibrodisplazija.