

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10)

FI/EP3971177 T3

(12)

**EUROOPPAPATENTIN KÄÄNNÖS
ÖVERSÄTTNING AV EUROPEISKT PATENT
TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45)

Käännöksen kuulutuspäivä - Kungörelsedag av översättning -
Translation available to the public

30.07.2024

(97)

Eurooppapatentin myöntämispäivä - Meddelandedatum för
det europeiska patentet - Date of grant of European patent

26.06.2024

(51)

Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassificering -
International patent classification

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)

(96)

Eurooppapatenttihakemus - Europeisk patentansökan -
European patent application

EP21202619.9

(22)

Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date

18.07.2017

(97)

Patenttihakemuksen julkiseksitulosopäivä - Patentansökans
publiceringsdag - Patent application available to the public

23.03.2022

(30)

Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.07.2016 US US201662364620 P

(73)

Haltija - Innehavare - Holder

1 • Novartis AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, (CH)

(72)

Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Li, Jialiang, Changshu Jiangsu, (CN)

2 • ARISTA, Luca, Basel, (CH)

3 • BABU, Sreehari, Madhapur Hyderabad, (IN)

4 • BIAN, Jianwei, Changshu Jiangsu, (CN)

5 • CUI, Kai, Changshu Jiangsu, (CN)

6 • DILLON, Michael Patrick, South San Francisco, (US)

7 • LATTMANN, Rene, Oberwil, (CH)

8 • LIAO, Lv, Shanghai, (CN)

9 • RAMOS, Rita, Basel, (CH)

10 • STIEFL, Nikolaus Johannes, Basel, (CH)

11 • ULLRICH, Thomas, Basel, (CH)

12 • USSELMANN, Peggy, Basel, (CH)

13 • WANG, Xiaoyang, Shanghai, (CN)

14 • WAYKOLE, Liladhar Murlidhar, Shanghai, (CN)

15 • WEILER, Sven, Loerrach, (DE)

16 • ZHANG, Yubo, Shanghai, (CN)

17 • ZHOU, Yizong, Shanghai, (CN)

18 • ZHU, Tingying, Shanghai, (CN)

19 • LIZOS, Dimitrios, Basel, (CH)

(74)

Asiamies - Ombud - Agent

Zacco Sweden AB, P.O. Box 5581 Löjtnantsgatan 21, 114 85 Stockholm, (SE)

(54)

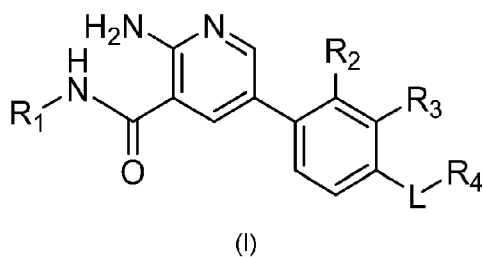
Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

AMINOPYRIDINIJOHDANNAISIA JA NIIDEN KÄYTTÖ SELEKTIIVISINÄ ALK-2:N ESTÄJINÄ

AMINOPYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS SELECTIVE ALK-2 INHIBITORS

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava (I):



5 tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola;

jossa

L on sidos, $(CH_2)_n$, $-CH(CH_3)-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$ tai $-C(O)-NH-(CH_2)_n-$;

n on 1, 2 tai 3;

10 R_1 valitaan C_3 - C_7 -sykloalkyylistä, joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran substituentilla, joka valitaan itsenäisesti hydroksyylistä, halogeenista ja C_1 - C_3 -alkyylistä; ja silloitetusta C_5 - C_{10} -sykloalkyylistä, joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran substituentilla, joka valitaan itsenäisesti hydroksyylistä ja hydroksi- C_1 - C_3 -alkyylistä;

R_2 ja R_3 valitaan itsenäisesti H:stä, halogeenista ja C_1 - C_3 -alkyylistä;

15 R_4 on N:ä sisältävä heterosyklinen ei-aromaattinen rengas, joka käsittää valinnaisesti yhden tai useamman muun N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on tyydyttynyt tai tyydyttymätön ei-aromaattinen rengas tai rengasjärjestelmä, joka on 4-, 5-, 6- tai 7-jäseninen monosyklinen rengas, joka sisältää 1, 2 tai 3 N:n, O:n ja S:n joukosta

20 valittavaa heteroatomia, jolloin vähintään yksi heteroatomi on N, 6-, 7-, 8-, 9-10-, 11- tai 12-jäseninen bisyklinen rengasjärjestelmä, joka sisältää 1, 2, 3, 4 tai 5 N:n, O:n ja S:n joukosta valittavaa heteroatomia, jolloin vähintään yksi heteroatomi on N, tai 10-, 11- 12-, 13-, 14- tai 15-jäseninen trisyklinen

rengasjärjestelmä, joka sisältää 1, 2, 3, 4, 5, 6 tai 7 N:n, O:n ja S:n joukosta

25 valittavaa heteroatomia, jolloin vähintään yksi heteroatomi on N; jolloin N ja S voivat olla myös valinnaisesti erilaisiin hapetustiloihin hapettuneita; ja kyseinen rengas voi olla fuusioitu, silloitettu tai spirosyklinen rengas; ja jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R_7 :llä;

kukin R₇ valitaan itsenäisesti C₁-C₃-alkyylin, hydroksi-C₁-C₃-alkyylin, halogeeni-C₁-C₃-alkyylin, C₁-C₃-alkoksi-C₁-C₃-alkyylin, halogeeni-C₁-C₃-alkoksi-C₁-C₃-alkyylin, C₂-C₄-alkynylin, syano-C₁-C₃-alkyylin ja (CH₂)_m-R₈:n joukosta;

5 m on 0, 1, 2 tai 3;

R₈ valitaan

4-, 5- tai 6-jäsenisestä tyydyttyneestä tai tyydyttymättömästä ei-aromaattisesta heterosyklisestä renkaasta, joka käsittää yhden tai useamman N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran substituentilla, joka valitaan itsenäisesti oksosta, SO₂C₁-C₃-alkyylistä ja halogeeni-C₁-C₃-alkyylistä; ja C₃-C₆-sykloalkyylistä, joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran halogeenilla.

15 **2.** Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola,

jossa R₄ valitaan seuraavista: NR₅R₆; N:ä sisältävä 5-jäseninen heterosyklinen ei-aromaattinen rengas, joka käsittää valinnaisesti yhden tai useamman muun N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä ja jolloin mainittu rengas on sitoutunut molekyyliin muihin osiin renkaan hiiliatomin kautta; ja N:ä sisältävä 6-jäseninen heterosyklinen ei-aromaattinen monosyklinen tai bisyklinen rengas, joka käsittää valinnaisesti yhden tai useamman muun N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä ja jolloin mainittu rengas on sitoutunut molekyyliin muihin osiin renkaan hiiliatomin kautta;

25 R₅ ja R₆ muodostavat yhdessä niihin sitoutuneen N-atomin kanssa 5-jäsenisen renkaan, joka käsittää valinnaisesti yhden muun N:stä, O:sta ja S:stä valittavan heteroatomin ja joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä;

6-jäsenisen renkaan, joka käsittää valinnaisesti yhden muun N:stä, O:sta ja S:stä valittavan heteroatomin ja joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä; tai

7-jäsenisen spirosyklin, joka käsittää valinnaisesti yhden muun N:stä, O:sta ja S:stä valittavan heteroatomin ja joka on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa

R² ja R³ ovat vetyjä;

L on sidos;

R₄ on N:ä sisältävä 6-jäseninen heterosyklinen ei-aromaattinen bisyklinen rengas, joka käsittää valinnaisesti yhden tai useamman muun N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran R₇:llä ja jolloin mainittu rengas on sitoutunut molekyyliin muihin osiin renkaan hiiliatomin kautta,

R₇ on (CH₂)_m-R₈;

m on 0, 1, 2 tai 3;

R₈ on 6-jäseninen tyydyttynyt tai tyydyttymätön ei-aromaattinen heterosyklinen rengas, joka käsittää yhden tai useamman N:n, O:n ja S:n joukosta valittavan heteroatomin, jolloin mainittu rengas on valinnaisesti substituoitu kerran tai useammin kuin kerran substituentilla, joka valitaan itsenäisesti oksosta, SO₂C₁-C₃-alkyylistä ja halogeeni-C₁-C₃-alkyylistä.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R₁ on hydroksyyllillä kerran substituoitu sykloheksyyli.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R₁ on hydroksyyllillä substituoitu bisyklo[2.2.2]oktanyyli.

6. Jonkin patenttivaatimuksen 1–3 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R₁ on hydroksimetyyllillä substituoitu

bisyklo[1.1.1]pentanyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka valitaan seuraavien joukosta:

- 5 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(1-(metyylisulfonyyli)piperidin-4-
yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-isopropyli-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
5-(4-(1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-(4-
hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
10 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(3-morfolinopropyli)-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(4-(3-(1,3-difluoripropan-2-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-(3-(2-metoksietyyli)-3-
15 atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(2-fluori-4-(4-isopropyyli-piperatsin-1-yyli)fenyyli)-N-(4-
hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(2-morfolinoetyyli)-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
20 2-amino-5-(4-(3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-
hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(1-isopropyyli-pyrrolidin-3-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-
25 yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-(3-(2-morfolinoetyyli)-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-(3-isopropyyli-
3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
30 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(3,3,3-trifluoripropyli)-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(pyrrolidin-3-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(2-metoksietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5 2-amino-N-(3-fluori-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5-(4-(2-atsaspiro[3.3]heptan-2-yylimetyyli)fenyyli)-2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-(3-isopropyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 10 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(oksetan-3-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(2-fluori-4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 20 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 25 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-(3-(but-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(oksetan-3-yylimetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 30 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(1-(2,2,2-trifluorietyyli)piperidin-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(2-(2,2,2-trifluorietoksi)etyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-(3-(piperidin-1-yyli)propoksi)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5 2-amino-5-(4-(3-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-(4-metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi
- 10 2-amino-5-(3-fluori-4-(2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-morfolinofenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-(3-(2,2-difluoripropyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-5-(4-(3-(2-syanoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-(3-morfolinopropoksi)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(prop-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 20 5-(4-(1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)-2-kloorifenyyli)-2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(2-fluori-4-(2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-(3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-
- 25 hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-(3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 5-(4-(1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 30 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-(piperidin-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2 H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-(3-(oksetan-3-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-((2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)etyyli)karbamoyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(3-(2,2,2-trifluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5-(4-(1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-(3-hydroksiadamantan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-(morfoliini-4-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 10 2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(2,3-difluori-4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli-4-d)-5-(4-(3-isopropyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-N-(4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(4-metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(2-kloori-4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 20 2-amino-N-(3-(2-hydroksipropan-2-yyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1 -yyli)-5-(4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(3-(morfoliini-4-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(3-kloori-4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 25 5-(4-(1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-(4-hydroksi-1-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(2-metyyli-4-((2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi ja
- 30 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(3-(4-(2-hydroksietyyli)piperatsiini-1-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka valitaan seuraavien joukosta:

2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-
5 (metyylisulfonyyli)piperidin-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropyyli-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-
10 ((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

5-(4-((S)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-
((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-
morfolinopropyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-difluoripropan-2-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-
15 1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-
metoksietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-5-(2-fluori-4-(4-isopropyyli-piperatsin-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4r)-4-
20 hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropyyli-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-
morfolinoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
25 yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4r)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(1-isopropyyli-pyrrolidin-3-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-
30 morfolinoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-
(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-morfolinoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-trifluoripropyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4r)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(pyrrolidin-3-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 10 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-metoksietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1R,3S,4R)-3-fluori-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-N-((1s,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5-(4-(2-atsaspiro[3.3]heptan-2-yylimetyyli)fenyyli)-2-amino-N-((1r,4r)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 20 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 25 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 30 2-amino-5-(2-fluori-4-(piperatsin-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4r)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(3-(hydroksimetyyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-isopropyyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(but-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-yylimetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-trifluorietyyli)piperidin-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-morfolinoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-trifluorietoksi)etyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-dioksidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(3-fluori-4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-trifluoripropyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 5 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-difluoripropyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-syanoetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(prop-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 10 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(prop-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)-2-kloorifenyyli)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-5-(2-fluori-4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 20 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(but-2-yn-1-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 25 2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(oksetan-3-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 30 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(oksetan-3-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 2-amino-N-sykloheksyyli-5-(4-((2-(4-metyylipiperatsin-1-yyli)etyyli)karbamoyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

- 2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-difluoripropan-2-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-trifluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 5 5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-((1R,3R)-3-hydroksiadamantan-1-yyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(oksetan-3-yylimetyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-((1s,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 10 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2-fluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
- 15 2-amino-5-(2,3-difluori-4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-metoksietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-difluoripropyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 20 2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-trifluorietyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-N-((1r,4S)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-((1S,5R)-3-isopropyli-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
- 25 2-amino-N-((1s,4s)-4-hydroksisykloheksyyli)-5-(4-(4-metyylipiperatsiini-1-karbonyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)nikotiiniamidi;
2-amino-5-(2-kloori-4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;
- 30 2-amino-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-difluorisykloheksyyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-N-(3-(2-hydroksipropan-2-yyli)bisyklo[1.1.1]pentan-1-yyli)-5-(4-
((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

2-amino-5-(3-kloori-4-(((R)-2-metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)-N-
((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi;

5-(4-((R)-1-(2-oksa-6-atsaspiro[3.3]heptan-6-yyli)etyyli)fenyyli)-2-amino-N-
((1r,4R)-4-hydroksi-1-metyylisykloheksyyli)nikotiiniamidi ja

2-amino-N-((1r,4R)-4-hydroksi-4-metyylisykloheksyyli)-5-(2-metyyli-4-(((R)-2-
metyylipyrrolidin-1-yyli)metyyli)fenyyli)nikotiiniamidi;

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Jonkin patenttivatimuksen 1–3, 5, 7 ja 8 mukainen yhdiste, jolloin kyseinen kaavan
(I) mukainen yhdiste on 2-amino-N-(4-hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-
((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-
yyli)fenyyli)nikotiiniamidifumaraatti tai sen hydraatti.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen yhdiste, joka on 2-amino-N-(4-
hydroksibisyklo[2.2.2]oktan-1-yyli)-5-(4-((1R,5S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yyli)-3-
atsabisyklo[3.1.0]heksan-1-yyli)fenyyli)nikotiiniamidifumaraattidihydraatti.

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen yhdiste, joka on kiteinen.

12. Patenttivatimuksen 11 mukainen yhdiste, **tunnettu**
röntgenjauhediffraktiokuvioista, jossa on vähintään yksi seuraavista huipuista 2-
theeta-asteina kulmissa ($\pm 0,2$ astetta): 7,0, 14,2, 15,6, 16,2, 18,0, 19,2 ja 25,1.

13. Lääkekoostumus, joka käsittää terapeuttisesti tehokkaan määrän jonkin
patenttivaatimuksen 1–12 mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää
suolaa ja yhtä tai useampaa farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti
hyväksyttävä suola käytettäväksi lääkkeenä.

15. Jonkin patenttivaatimuksen 1–12 mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola käytettäväksi sellaisen häiriön tai sairauden hoidossa, joka on valittu heterotooppisesta luutumisesta ja fibrodysplasia ossificans progressivasta.

- 5 **16.** Patenttivaatimuksen 15 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin kyseinen sairaus tai häiriö on heterotooppinen luutuminen.

17. Patenttivaatimuksen 15 mukaisesti käytettävä yhdiste, jolloin kyseinen sairaus tai häiriö on fibrodysplasia ossificans progressiva.