



(12) Translation of new
European patent specification
After limitation procedure

(11) NO/EP 2729443 B3

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.

C07C 237/22 (2006.01)
C07C 311/06 (2006.01)
C07C 311/19 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
C07K 5/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2016.03.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.11.25
(45)	Decision of the opposition in EPO	2020.02.12
	Decision of the opposition in NIPO	2020.03.16
(86)	European Application Nr.	12735610.3
(86)	European Filing Date	2012.07.06
(87)	The European Application's Publication Date	2014.05.14
(30)	Priority	2011.07.07, GB, 201111682 2011.07.07, US, 201161505305 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
(73)	Proprietor	Kalvista Pharmaceuticals Limited, Building 227 Tetricus Science park, Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, Storbritannia
(72)	Inventor	EVANS, David Michael, c/o KalVista Pharmaceuticals Building 227 Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia DAVIE, Rebecca Louise, c/o KalVista Pharmaceuticals Building 227 Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia EDWARDS, Hannah Joy, c/o KalVista Pharmaceuticals Building 227 Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia ROOKER, David Philip, c/o KalVista Pharmaceuticals Building 227 Tetricus Science Park, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge

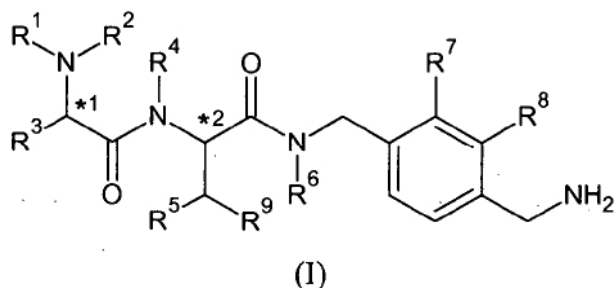
(54) Title **BENZYLAMINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF PLASMA KALLIKREIN**

(56) References
Cited: WO-A1-2004/062657, WO-A2-2011/094496, WO-A1-2008/049595

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



hvor:

- 5 R^1 er valgt fra H, alkyl, -CO-alkyl, -CO-aryl, -CO-heteroaryl, -CO₂-alkyl, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂-alkyl, -SO₂-aryl, -SO₂(CH₂)_bR¹³, CO(CH₂)_iR¹⁴, -CO-cykloalkyl, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ og -CONR¹⁷R¹⁸;

R^2 er valgt fra H og alkyl; ,

- 10 R^3 er valgt fra H, alkyl, -(CH₂)_d-aryl, -(CH₂)_e-heteroaryl, -(CH₂)_l-cykloalkyl, -(CH₂)_g-heterocykloalkyl, -CH(cykloalkyl)₂, -CH(heterocykloalkyl)₂ og -(CH₂)_l-aryl-O-(CH₂)_m-aryl;

R^4 og R^6 er uafhængig af hverandre valgt fra H og alkyl;

R^5 er valgt fra H, alkyl, alkoksy og OH;

- 15 eller R^4 og R^5 , sammen med atomene som de er bundet til, kan sammen danne en 5- eller 6-leddet azacykloalkylstruktur;

R^7 og R^8 er uafhængig af hverandre valgt fra H, alkyl, alkoksy, CN, halo og CF₃;

R^9 er aryl eller heteroaryl;

R^{10} er H eller alkyl;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l og m er uafhængig af hverandre 1, 2 eller 3;

k er 0, 1, 2 eller 3;

*1 og *2 viser til kirale sentre;

alkyl er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 10 karbonatomer (C_1-C_{10}) eller et forgrenet mettet hydrokarbon med mellom 3 og 10 karbonatomer (C_3-C_{10});

5 alkyl kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra (C_3-C_{10})cykloalkyl, (C_1-C_6)alkoksy, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, fluor og $NR^{11}R^{12}$;

cykloalkyl er et mono- eller bicyklisk mettet hydrokarbon med mellom 3 og 10 karbonatomer; cykloalkyl kan valgfritt være kondensert med en arylgruppe; eller
10 cykloalkyl er adamantyl;

heterocykloalkyl er en C-koblet eller N-koblet 3- til 10-leddet mettet, mono- eller bicyklisk ring, hvor heterocykloalkylringen hvor dette er mulig, inneholder 1, 2 eller 3 heteroatomer som uavhengig av hverandre er valgt fra N, NR^{11} og O;

alkoksy er et rettkjedet O-koblet hydrokarbon med mellom 1 og 6 karbonatomer
15 (C_1-C_6) eller et forgrenet O-koblet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer (C_3-C_6); alkoksy kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra (C_3-C_{10})cykloalkyl, OH, CN, CF_3 , $COOR^{11}$, fluor og $NR^{11}R^{12}$;

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl; aryl kan valgfritt være substituert med opptil 5
20 substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 og $NR^{11}R^{12}$;

heteroaryl er en 5-, 6-, 9- eller 10-leddet mono- eller bicyklisk aromatisk ring, som hvor dette er mulig, inneholder 1, 2 eller 3 ringelementer som uavhengig av hverandre er valgt fra N, NR^{11} , S og O; heteroaryl kan valgfritt være substituert
25 med 1, 2 eller 3 substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, $COOR^{11}$, CF_3 , $NR^{11}R^{12}$ og NHR^{19} ;

R^{11} og R^{12} er uavhengig av hverandre valgt fra H og alkyl;

R^{13} er aryl eller heteroaryl;

R^{14} er aryl, heteroaryl, cykloalkyl eller heterocykloalkyl;

R^{15} er H, alkyl, aryl, heteroaryl, cykloalkyl eller heterocykloalkyl;

R^{16} er H, aryl eller heteroaryl;

R^{17} er H, alkyl, aryl, heteroaryl eller heterocykloalkyl;

5 R^{18} er $-(CH_2)_mR^{21}$, hvor m er 0, 1, 2 eller 3 og R^{21} er H, aryl eller heteroaryl;

R^{19} -CO-alkyl, -CO-aryl eller -CO-heteroaryl;

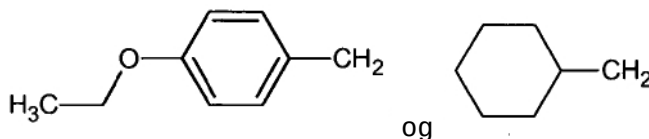
og tautomerer, stereoisomerer (medregnet enantiomerer, diastereoisomerer og racemiske og scalemiske blandinger derav), farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

10 2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R^9 er valgt fra fenyl og naftyl, hvor fenylet valgfritt kan være substitueret med opptil 3 substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ og NR¹¹R¹².

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, hvor R^9 er valgt fra fenyl, 1-naftalen, 2,4-diklorfenyl, 3,4-diklorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 4-klorfenyl, 4-trifluormetylfenyl og
15 4-etoksyfenyl.

4. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor R^1 er valgt fra H, -CO-aryl, -CO-alkyl, -CH₂COOH, -SO₂Ph og -SO₂CH₃.

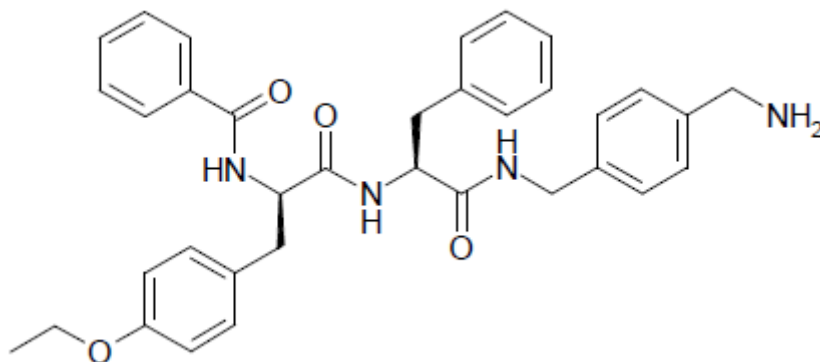
5. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor R^3 er valgt fra:



6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor R^4 og R^6 er valgt fra H og CH₃.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor den stereokjemiske konfigurasjon rundt kiralt senter *1 er *R*.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor den stereokjemiske konfigurasjon rundt kiralt senter *2 er *S*; hvor forbindelsen er N-
 5 [(*R*)-1-[(*S*)-1-(4-Aminometyl-benzylkarbamoyl)-2-fenyl-etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)-etyl]-benzamid



og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

9. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvor a er 2 og b,
 10 c, d, e, f, g, h, j, l og m er 1.

10. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra

(*S*)-N-(4-aminometylbenzyl)-2-[(*R*)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylaminopropionyl-amino]-3-fenylpropionamid;

15 N-[(*R*)-1-[(*S*)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

{(*R*)-1-[(*S*)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-cykloheksyletylamino}eddiksyre;

(*S*)-N-(4-Aminometyl-3-fluorbenzyl)-2-[(*R*)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionylamino]-3-fenylpropionamid;

20 (*S*)-N-(4-Aminometyl-2-klorbenzyl)-2-[(*R*)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionylamino]-3-fenylpropionamid;

(S)-N-(4-Aminometylbenzyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylaminopropionylamino]propionamid;

(S)-N-(4-Aminometyl-3-klorbenzyl)-2-[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionylamino]-3-fenylpropionamid;

- 5 (S)-N-(4-Aminometylbenzyl)-2-{[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionyl]metylamino}-3-fenylpropionamid;

({(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-cykloheksyletyl}metylamino)eddiksyre;

- 10 (S)-N-(4-Aminometyl-3-fluorbenzyl)-2-{[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionyl]metylamino}-3-fenylpropionamid;

N-[(R)-1-{[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl]metylkarbamoyl}-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-{[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl]metylkarbamoyl}-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isobutyramid;

- 15 Naftalen-1-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-klorbenzamid;

- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2,4-diklorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,4-difluorbenzamid;

(R)-2-Amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-hydroksy-2-fenyletyl]-3-(4-etoksyfenyl)propionamid;

- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]nikotinamid;

(2S,3S)-N-(4-Aminometylbenzyl)-2-[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylamino-propionylamino]-3-hydroksy-3-fenylpropionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

- 5 Tiofen-3-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Tiofen-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 10 Cykloheksankarboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Isoksazol-5-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Pyridin-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 15 Benzo[b]tiofen-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl]-2-(4-klorbenzen-sulfonylamino)-3-(4-etoksyfenyl)propionamid;

- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3-klorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2-klorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3-trifluormetylbenzamid;

- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,4-diklorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;

- 5 (S)-N-(4-Aminometylbenzyl)-2-[(R)-3-(4-etoksyfenyl)-2-(2-fenylacetylaminoacetyl-amino)propionylamino]-3-fenylpropionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-fluorbenzamid;

- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-6-metylnikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2-metylnikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2,6-diklornikotinamid;

- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-5,6-diklornikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2,3,6-trifluorisonikotinamid;

- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,3,3-trifluoropropionamid;

2,4-Dimetyltiazol-5-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

2-Metyltiazol-5-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 25 3-Klortiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

4-Metyltiazol-5-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Furan-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

5 3-Metyltiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2-metoksyisonikotinamid;

10 3-Metyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Aminotiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-propoksyfenyl)etyl]benzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(4-klorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(4-fluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(4-metoksyfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3-fluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiazol-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-fluorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-klorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;
- Pyridin-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;
- 20 Pyridin-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometyl-3-klorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-difluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

Tiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-klorbenzamid;

- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

Pyridin-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 10 (R)-N-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletyl]-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylaminopropionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-fluorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

Pyridin-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometyl-3-fluorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 15 Tiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletyl]-3-(4-etoksyfenyl)-2-propionylaminopropionamid;

- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,3,3-trifluorpropionamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-klorbenzamid;

- 25 Isoksazol-5-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-difluorfenyl)etyl-karbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- 5 3-Klortiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletyl-karbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

3-Acetylamintiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(2-fluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- 15 3-Metyltiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-metylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- 20 3-Aminotiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiazol-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Klortiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiazol-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiazol-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

- 25 3-Metyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Aminotiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiazol-4-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Acetylaminothiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3-metylbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2-metylbenzamid;

10 3,5-Dimetyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-metylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

3-Acetylaminothiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

15 3-Aminotiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Acetylaminothiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

20 3-Klortiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl]metylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-hydroksy-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

3-Klortiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-hydroksy-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

25 N-{(R,S)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-[4-(2,2,2-trifluoretoksy)fenyl]etyl}benzamid;

og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

11. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

5 Naftalen-1-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-klorbenzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-2,4-diklorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]nikotinamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,4-difluorbenzamid;

15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

Tiofen-3-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

20 Tiofen-2-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Cykloheksankarboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Isoksazol-5-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

Pyridin-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl-karbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

(R)-N-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletyl]-2-(4-klorbenzen-sulfonylamino)-3-(4-etoksyfenyl)propionamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3,4-diklorbenzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-3-klorbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-fluorbenzamid;

15 3-Metyltiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Metyl-1H-pyrrol-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

20 3-Aminotiofen-2-karboksylsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-propoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-diklorfenyl)etyl-karbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(4-fluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-fluorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometyl-3-klorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

15 Pyridin-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-tiofen-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-2-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;

20 Pyridin-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometyl-3-klorbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metoksybenzamid;

Tiofen-2-karboksylysyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]-4-metylbenzamid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(3,4-difluorfenyl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

3-Klortiofen-2-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 5 3-Klortiofen-2-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-(1H-indol-3-yl)etylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]benzamid;

- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-Aminometylbenzylkarbamoyl)-2-benzo[b]tiofen-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]isonikotinamid;

3-Acetylamintiofen-2-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-fenyletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

3-Metyltiofen-2-karboksytsyre-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometylbenzylkarbamoyl)-2-pyridin-3-yletylkarbamoyl]-2-(4-etoksyfenyl)etyl]amid;

- 15 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

12. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens.

- 20 13. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i et legemiddel.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11 for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand hvor plasma-kallikreinaktivitet er implisert, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasma-kallikreinaktiviteten er implisert, er valgt fra nedsatt synsskarphet, diabetisk
25 retinopati, diabetisk makulødem, arvelig angioødem, diabetes, pankreatitt, cerebral blødning, nefropati, kardiomyopati, nevropati, inflammatorisk tarmsykdom, artritt, betennelse, septisk sjokk, hypotensjon, kreft,

åndenødssyndrom hos voksne, disseminert intravaskulær koagulasjon, kardiopulmonær bypasskirurgi og blødning fra post-operativ kirurgi.

15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 14, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasma-kallikreinaktiviteten er implisert, er retinal vaskulær permeabilitet
- 5 forbundet med diabetisk retinopati og diabetisk makulaødem.