



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3305778 B1

NORWAY

(19) NO  
(51) Int Cl.  
*C07D 401/14 (2006.01)*  
*A61K 31/455 (2006.01)*  
*A61K 31/4709 (2006.01)*  
*A61K 31/4725 (2006.01)*  
*A61K 31/496 (2006.01)*  
*A61K 31/497 (2006.01)*  
*A61K 31/506 (2006.01)*  
*A61K 31/536 (2006.01)*  
*A61K 31/5377 (2006.01)*  
*A61P 3/10 (2006.01)*  
*A61P 9/00 (2006.01)*  
*A61P 29/00 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*C07D 401/10 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 403/10 (2006.01)*  
*C07D 403/14 (2006.01)*  
*C07D 413/14 (2006.01)*  
*C07D 417/14 (2006.01)*  
*C07D 471/04 (2006.01)*

**Norwegian Industrial Property Office**

---

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.19
(86)	European Application Nr.	17166782.7
(86)	European Filing Date	2014.05.23
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2013.05.23, US, 201361826596 P 2013.08.14, US, 201361865756 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
(73)	Proprietor	Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down, Salisbury SP4 0BFWiltshire, Storbritannia
(72)	Inventor	DAVIE, Rebecca Louise, Kalvista Pharmaceuticals LimitedBuilding 227Tetricus Science Park, Porton Down, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia EDWARDS, Hannah Joy, Kalvista Pharmaceuticals LimitedBuilding 227Tetricus Science Park, Porton Down, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia

EVANS, David Michael, Kalvista Pharmaceuticals Limited Building 227Tetricus  
 Science Park, Porton Down, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia  
 HODGSON, Simon Teanby, Kalvista Pharmaceuticals Limited Building 227Tetricus  
 Science Park, Porton Down, Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia  
 MILLER, Iain, Sygnature Discovery Ltd BioCity Pennyfoot Street, Nottingham, NG1  
 1GF, Storbritannia  
 NOVAK, Andrew Richard, Sygnature Discovery Ltd BioCity Pennyfoot Street,  
 Nottingham, NG1 1GF, Storbritannia  
 SMITH, Alun John, Sygnature Discovery Ltd BioCity Pennyfoot Street, Nottingham,  
 NG1 1GF, Storbritannia  
 STOCKS, Michael John, Elm Tree Farm House 27 Nether End, Great Dalby,  
 Leicestershire LE14 2EY, Storbritannia

(74) Agent or Attorney OSLO PATENTKONTOR AS, Hoffsvøien 1A, 0275 OSLO, Norge

(54) Title **INHIBITORS OF PLASMA KALLIKREIN**

(56) References

Cited:

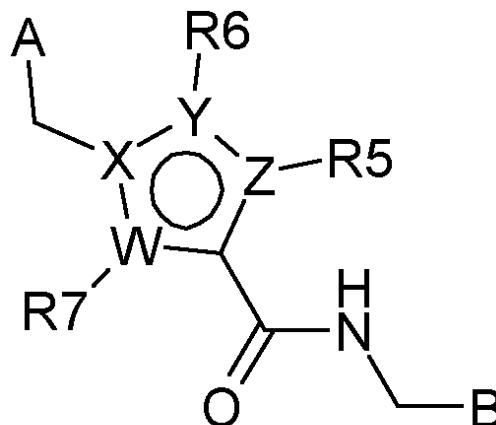
WO-A1-2012/017020  
 WO-A1-2013/111108  
 WO-A1-2005/123680  
 WO-A1-2013/130603  
 DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 September 2009  
 (2009-09-06), XP002776835, Database accession no. 1180808-34-7  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002776912, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 52011938  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 29 May 2009 (2009-05-29), XP002776823, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 38284485  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 29 February 2008 (2008-02-29), XP002776827,  
 retrieved from NCBI Database accession no. CID 24488625  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777545,  
 retrieved from NCBI Database accession no. CID 55408894  
 DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 May 2011 (2011-05-  
 01), XP002776832, Database accession no. 1288531-53-2  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 28 May 2009 (2009-05-28), XP002776910, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 26396375  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002777535, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 52011937  
 PAOLA CIAPETTI AND BRUNO GIETHLEN ED - CAMILLE GEORGES WERMUTH: "Chapter  
 15 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements", 1 January 2008 (2008-01-01), THE  
 PRACTICE OF MEDICINAL CHEMISTRY (THIRD EDIT, ELSEVIER, NL, PAGE(S) 290 - 342,  
 XP009142466, ISBN: 978-0-12-374194-3 \* pages 328-9, section D-1 \*  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 29 May 2009 (2009-05-29), XP002777538, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 38284487  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002776826, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 52011740  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 3 May 2011 (2011-05-03), XP002776828, retrieved  
 from NCBI Database accession no. CID 51143945  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777542,  
 retrieved from NCBI Database accession no. CID 55408530  
 DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777546,  
 retrieved from NCBI Database accession no. CID 55494217

DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 September 2009 (2009-09-04), XP002776830, Database accession no. 1180236-10-5  
DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 May 2011 (2011-05-01), XP002776833, Database accession no. 1288265-35-9  
DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002777536, retrieved from NCBI Database accession no. CID 52011936  
DATABASE PubChem Compound [Online] 18 October 2012 (2012-10-18), XP002776824, retrieved from NCBI Database accession no. CID 60376550  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002776829, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55389827  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777547, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55438190  
DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 May 2011 (2011-05-19), XP002776834, Database accession no. 1297493-36-7  
DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 15 March 2013 (2013-03-15), XP002727546, Database accession no. 1424383-07-2  
DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2012 (2012-05-20), XP002777537, retrieved from NCBI Database accession no. CID 52011935  
DATABASE PubChem Compound [Online] 23 July 2010 (2010-07-23), XP002776825, retrieved from NCBI Database accession no. CID 46438580  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777541, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55408484  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777548, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55650494  
DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 12 May 2011 (2011-05-12), XP002776836, Database accession no. 1293757-54-6  
DATABASE PubChem Compound [Online] 30 March 2012 (2012-03-30), XP002776911, retrieved from NCBI Database accession no. CID 56863806  
DATABASE PubChem Compound [Online] 5 December 2007 (2007-12-05), XP002776821, retrieved from NCBI Database accession no. CID 22830339  
DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002777539, retrieved from NCBI Database accession no. CID 52011741  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777543, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55408677  
DATABASE PubChem Compound [Online] 25 January 2012 (2012-01-25), XP002777544, retrieved from NCBI Database accession no. CID 55408742  
DATABASE PubChem Compound [Online] 20 May 2011 (2011-05-20), XP002777540, retrieved from NCBI Database accession no. CID 52011742  
DATABASE PubChem Compound [Online] 30 May 2009 (2009-05-30), XP002776822, retrieved from NCBI Database accession no. CID 40150888  
DATABASE ZREGISTRY [Online] SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 May 2011 (2011-05-01), XP002776831, Database accession no. 1288488-40-3  
DATABASE PubChem Compound [Online] 30 March 2012 (2012-03-30), XP002777534, retrieved from NCBI Database accession no. CID 56919367

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),



Formel (I)

hvor

- 5 B er valgt fra valgfritt substituert kinolin, valgfritt substituert isokinolin, valgfritt substituert kinoksalin, valgfritt substituert cinnolin, valgfritt substituert ftalazin, valgfritt substituert kinazolin, valgfritt substituert 1,2,4-benzotriazin, valgfritt substituert 1,2,3-benzotriazin, valgfritt substituert 1,7-naftyridin og valgfritt substituert 1,8-naftyridin; hvor nevnte valgfrie substituent(er) er valgt fra alkyl, 10 alkoksy, OH, F, Cl, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> og NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; eller valgt fra valgfritt mono-, di eller tri-substituert 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, hvor nevnte valgfrie substituent(er) er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, F, Cl, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> og NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

- 15 W, X, Y og Z er uavhengig valgt fra C, N, O og S, slik at ringen som inneholder W, X, Y og Z, er en fem-leddet aromatisk heterocyklus;

hvor

R<sub>5</sub> er valgt fra alkyl, aryl og CF<sub>3</sub>;

R<sub>6</sub> og R<sub>7</sub> er uavhengig fraværende, eller er uavhengig valgt fra H, alkyl, aryl og CF<sub>3</sub>;

A er valgt fra aryl og heteroaryl;

R8 og R9 er uavhengig valgt fra H og alkyl;

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 uavhengig valgt fra ( $C_1-C_6$ )alkoksy, OH, CN,  $CF_3$ , COOR10, CONR10R11, fluor og NR10R11;

alkoksy er et rettkjedet O-bundet hydrokarbon med mellom 1 og 6 karbonatomer ( $C_1-C_6$ ) eller et forgrenet O-bundet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer ( $C_3-C_6$ ); alkoksy kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenten  
 10 uavhengig valgt fra OH, CN,  $CF_3$ , COOR10, CONR10R11, fluor og NR10R11;

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl; aryl kan være valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, morfolinyl, piperidinyl, heteroaryl, aryl<sub>b</sub>, -O-aryl<sub>b</sub>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -aryl<sub>b</sub>,  $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroaryl, -COOR10, -CONR10R11,  $CF_3$  og -NR10R11;

15 aryl<sub>b</sub> er fenyl, bifenyl eller naftyl, som kan være valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, morfolinyl, piperidinyl, -COOR10, -CONR10R11,  $CF_3$  og NR10R11;

heteroaryl er en 5-, 6-, 9- eller 10-leddet mono- eller bicyklisk aromatisk ring som inneholder, hvor mulig, 1, 2 eller 3 ringelementer uavhengig valgt fra N, NR8, S og  
 20 O; heteroaryl kan være valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH,  $OCF_3$ , halo, CN, aryl, morfolinyl, piperidinyl,  $-(CH_2)_{1-3}$ -aryl, heteroaryl<sub>b</sub>, -COOR10, -CONR10R11,  $CF_3$  og -NR10R11;

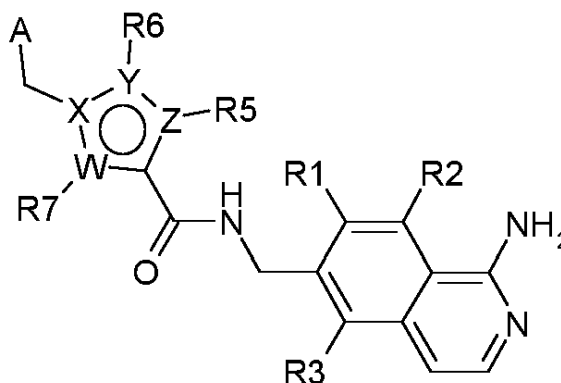
heteroaryl<sub>b</sub> er en 5-, 6-, 9- eller 10-leddet mono- eller bi-cyklisk aromatisk ring, som inneholder, hvor mulig, 1, 2 eller 3 ringelementer uavhengig valgt fra N, NR8,  
 25 S og O; hvor heteroaryl<sub>b</sub> kan være valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halo, CN, morfolinyl, piperidinyl, aryl,  $-(CH_2)_{1-3}$ -aryl, -COOR10, -CONR10R11,  $CF_3$  og NR10R11;

R10 og R11 er uavhengig valgt fra H og alkyl;

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

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor B er valgt fra valgfritt substituert kinolin,  
 5 valgfritt substituert isokinolin, valgfritt substituert kinoksalin, valgfritt substituert cinnolin, valgfritt substituert ftalazin, valgfritt substituert kinazolin, valgfritt substituert 1,2,4-benzotriazin, valgfritt substituert 1,2,3-benzotriazin, valgfritt substituert 1,7-naftyridin og valgfritt substituert 1,8-naftyridin; hvor nevnte valgfrie substituent(er) er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, F, Cl, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> og NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; og hvor alkyl, alkoksy, R<sub>8</sub> og R<sub>9</sub> har betydningene angitt i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, definert ved formel (II),



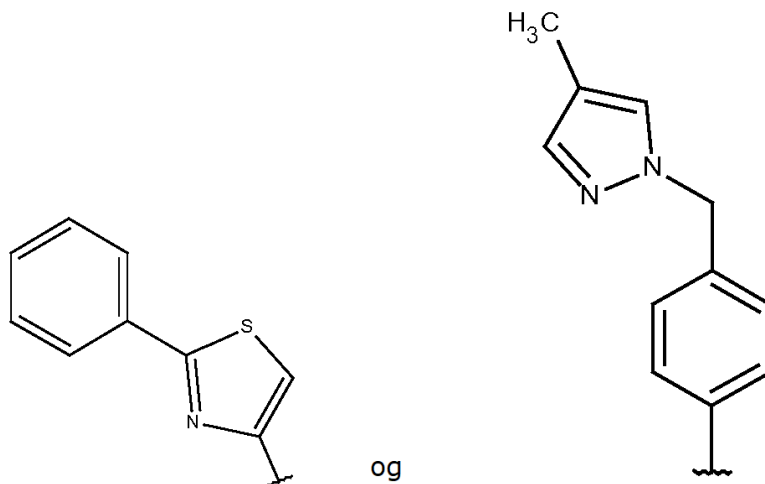
Formel (II)

hvor R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> er uavhengig valgt fra H, alkyl, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, OH, alkoksy, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, F og Cl;

- 15 og hvor A, W, X, Y, Z, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, alkyl, alkoksy, R<sub>8</sub> og R<sub>9</sub> har betydningene angitt i krav 1.

4. Forbindelse ifølge krav 1, hvor B er valgt fra valgfritt mono-, di eller tri-substituert 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin, hvor nevnte valgfrie substituent(er) er valgt fra alkyl, alkoksy, OH, F, Cl, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> og NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; og hvor alkyl,  
 20 alkoksy, R<sub>8</sub> og R<sub>9</sub> har betydningene angitt i krav 1.

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



6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 og en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens.
- 5 7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse innen medisin.
8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, er
- 10 (a) valgt fra svekket synsskarphet, diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem, arvelig angioødem, diabetes, pankreatitt, hjerneblødning, nefropati, kardiomyopati, nevropati, inflammatorisk tarmsykdom, leddgikt, betennelse, septisk sjokk, hypotensjon, kreft, åndenødssyndrom hos voksne, spredt intravaskulær
- 15 koagulasjon, kardiopulmonær bypasskirurgi og blødning fra postoperativ kirurgi;
- Eller
- (b) retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati og diabetisk makulaødem.
9. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, er
- 20 diabetisk makulaødem.

10. Forbindelse eller farmasøytisk sammensetning for anvendelse ifølge krav 8, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, er arvelig angioødem.