



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3464265 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

- (45) Translation Published 2022.11.14
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.07.13
- (86) European Application Nr. 17728614.3
- (86) European Filing Date 2017.06.01
- (87) The European Application's Publication Date 2019.04.10
- (30) Priority 2016.06.01, GB, 201609607
2016.06.01, US, 201662344059 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
Designated Validation States: MA; MD
- (73) Proprietor Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, Storbritannia
- (72) Inventor BEATON, Haydn, 1 Bayliss Close, Quorn Loughborough LE12 8PF, Storbritannia
CROWE, David Malcolm, 5 Boulton Road, Reading RG2 0NH, Storbritannia
EDWARDS, Hannah Joy, c/o Kalvista Pharmaceuticals Limited Building 227 Tetricus Science Park, Porton Down Salisbury SP4 0JQ, Storbritannia
GRIFFITHS-HAYNES, Nicholas James, 24 Brookside Avenue Pailton, Warwickshire CV23 0QG, Storbritannia
- (74) Agent or Attorney AWA NORWAY AS, Hoffsvæien 1A, 0275 OSLO, Norge
-

- (54) Title **POLYMORPHS OF N-[(3-FLUORO-4-METHOXYPYRIDIN-2-YL)METHYL]-3-(METHOXYMETHYL)-1-(4-[2-OXOPYRIDIN-1-YL)METHYL]PHENYLMETHYL)PYRAZOLE-4-CARBOXAMIDE AS KALLIKREIN INHIBITORS**
- (56) References Cited: WO-A1-2016/083820
WO-A1-2013/111108
WO-A1-2012/017020
WO-A1-2014/188211

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. Fast form for N-[(3-fluor-4-metoksypridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-
({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamid, som (i)
oppviser i det minste de følgende karakteristiske Røntgenpulverdiffraksjonstopper
5 (Cu-K α -stråling, uttrykt i grader 2θ) ved omtrent 11,2, 12,5, 13,2, 14,5 og 16,3,
hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av grader 2θ på
 $\pm 0,3$ (uttrykt i grader 2θ), eller (ii) oppviser en endoterm topp i sin DSC-termograf
ved $151 \pm 3^\circ\text{C}$, hvor den faste form er Form 1.
2. Fast form ifølge krav 1(i).
- 10 3. Fast form ifølge krav 1(ii).
4. Fast form ifølge krav 2:
 - i. som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige likt
mønstret som vises på figur 2a; og/eller
 - ii. som oppviser en endoterm topp i sin DSC-termograf ved $151 \pm 3^\circ\text{C}$; og/eller
 - 15 iii. som har en DSC-termograf som er i det vesentlige lik hva som vises på figur
4.
5. Fast form ifølge krav 3 som har en DSC-termograf som er i det vesentlige lik
hva som vises på figur 4.
6. Fast form for N-[(3-fluor-4-metoksypridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-
20 ({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamidsulfat, som (i)
oppviser i det minste de følgende karakteristiske røntgenpulverdiffraksjonstopper
(Cu-K α -stråling, uttrykt i grader 2θ) ved omtrent 5,1, 7,5, 12,0, 15,2, og 17,9,
hvor begrepet "omtrent" betyr at det er en usikkerhet i målingene av grader 2θ på
 $\pm 0,3$ (uttrykt i grader 2θ), eller (ii) oppviser en endoterm topp i sin DSC-termograf
25 ved $110 \pm 3^\circ\text{C}$, hvor den faste form er Form 8.
7. Fast form ifølge krav 6(i).
8. Fast form ifølge krav 6(ii).

9. Fast form ifølge krav 7:
- i. som har et røntgenpulverdiffraksjonsmønster som er i det vesentlige likt hva som vises på figur 13; og/eller
 - ii. som oppviser en endoterm topp i sin DSC-termograf ved $110 \pm 3^\circ\text{C}$; og/eller
 - 5 iii. som har en DSC-termograf som er i det vesentlige lik hva som vises på figur 32.
10. Fast form ifølge krav 8 som har en DSC-termograf som er i det vesentlige lik hva som vises på figur 32.
11. Farmasøytisk sammensetning omfattende en fast form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel adjuvans, et fortynningsmiddel eller en bærer.
12. Fast form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse i terapi.
13. Fast form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, for anvendelse ved
- 15 behandling av en sykdom eller tilstand mediert av plasmakallikrein,
- i. hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra nedsatt synsstyrke, diabetisk retinopati, retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem, arvelig angioødem, diabetes, pankreatitt, hjerneblødning, nefropati, kardiomyopati, neuropati, inflammatorisk
 - 20 tarmsykdom, artritt, betennelse, septisk sjokk, hypotensjon, kreft, åndenødssyndrom hos voksne, disseminert intravaskulær koagulasjon, blodkoagulasjon under kardiopulmonal bypassoperasjon og blødning etter kirurgi; eller
 - ii. hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra
 - 25 retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem og arvelig angioødem.

14. Fast form for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er valgt fra retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati, og diabetisk makulaødem.
15. Fast form for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen eller tilstanden
5 mediert av plasmakallikrein er arvelig angioødem.
16. Fast form for anvendelse ifølge krav 13, hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er diabetisk makulaødem.
17. Fast form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 for anvendelse ved
10 behandling av en sykdom eller tilstand mediert av plasmakallikrein, hvor sykdommen eller tilstanden mediert av plasmakallikrein er retinal veneokklusjon.
18. Fast form for anvendelse ifølge krav 14 eller krav 16, hvor den faste form administreres i en form som er egnet for injeksjon inn i øyeområdet til en pasient, spesielt i en form som er egnet for intravitreal injeksjon.
19. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast form ifølge et hvilket som helst av
15 kravene 1 til 5, omfattende å krystallisere den faste formen fra en blanding av N-[(3-fluor-4-metoksy-pyridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamid og a et løsemiddel eller en blanding av løsemidler, hvor den faste form er Form 1.
20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor løsemidlet er acetonitril eller
20 isopropanol.
21. Fremgangsmåte ifølge krav 20, hvor blandingen oppvarmes til en temperatur fra 60-85°C, valgfritt hvor, etter oppvarmingen, blandingen avkjøles til en temperatur fra 0-40°C.
22. Fremgangsmåte for fremstilling av en fast form ifølge et hvilket som helst av
25 kravene 6 til 10, omfattende å krystallisere den faste form fra en blanding av N-[(3-fluor-4-metoksy-pyridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamid og et løsemiddel eller en blanding av løsemidler, hvor den faste form er Form 8.

23. Fremgangsmåte ifølge krav 22, hvor nevnte N-[(3-fluor-4-metoksy-pyridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamidsulfat dannes ved å tilsette svovelsyre til N-[(3-fluor-4-metoksy-pyridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamid i et løsemiddel eller en blanding av løsemidler, valgfritt hvor blandingen av N-[(3-fluor-4-metoksy-pyridin-2-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl}metyl)pyrazol-4-karboksamid i et løsemiddel eller en blanding av løsemidler varmes opp før tilsetningen av svovelsyre.
24. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 23, hvor løsemidlet eller blandingen av løsemidler omfatter acetonitril og/eller aceton, valgfritt hvor løsemidlet er acetonitril.
25. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 22 til 24, hvor krystallisasjonen gjennomføres ved ultralydbehandling og/eller syklisk svingning av blandingens temperatur, valgfritt, hvor den sykliske svingningen av temperaturen omfatter å syklisk svinge temperaturen av blandingen mellom 30-50°C og omgivelsestemperatur; eller valgfritt hvor den sykliske svingningen av temperaturen omfatter å syklisk svinge temperaturen av blandingen mellom 30-50°C og omgivelsestemperatur og hvor den sykliske svingningen av temperaturen utføres i mellom 18 og 24 timer.
26. Anvendelse av en krystallinsk form ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10 ved fremstilling av et legemiddel for behandling av en sykdom eller tilstand mediert av plasmakallikrein.