



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3556752 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.03.28
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.05
(86)	European Application Nr.	19176610.4
(86)	European Filing Date	2015.11.26
(87)	The European Application's Publication Date	2019.10.23
(30)	Priority	2014.11.27, GB, 201421083
(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
(62)	Divided application	EP3224256, 2015.11.26
(73)	Proprietor	Kalvista Pharmaceuticals Limited, Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down, Salisbury SP4 0BFWiltshire, Storbritannia

(72) Inventor DAVIE, Rebecca Louise, c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, Storbritannia
EDWARDS, Hannah Joy, c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, Storbritannia
EVANS, David Michael, c/o KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED Porton Science Park Bybrook Road, Porton Down Wiltshire SP4 0BF, Storbritannia
HODGSON, Simon Teanby, Orchard House The Avenue, Ampthill Bedfordshire MK45 2NR, Storbritannia

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

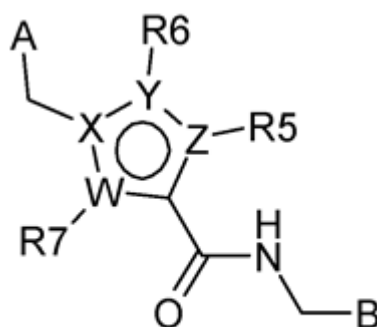
(54) Title **N-((HET)ARYLMETHYL)-HETEROARYL-CARBOXAMIDES COMPOUNDS AS PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS**

(56) References
Cited: WO-A1-2014/108679
WO-A1-2014/188211
WO-A1-2007/113289
WO-A1-2012/017020
WO-A1-2013/111108
WO-A1-2005/049578

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. Farmasøytisk sammensetning omfattende: (i) en farmasøytisk akseptabel bærer, et fortynningsmiddel eller en eksipiens, og (ii) en forbindelse med formel (I), eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en
- 5 diastereoisomer, og racemiske og skalemiske blandinger derav), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, hvor forbindelsen med formel (I) er



Formel (I)

hvor

- 10 B er fenyl substituert med 1 til 4 substituerter valgt fra alkyl^b, alkoksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, og CF₃;

- eller B er valgt fra benzotiofenyl, benzofuranyl og en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring som inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra N, O og S; hvor nevnte 5- eller 6-leddede heterocykliske ring kan være aromatisk eller ikke-
- 15 aromatisk; og hvor nevnte benzotiofenyl, nevnte benzofuranyl eller nevnte 5- eller 6-leddede heterocykliske ring er substituert med 1 til 3 substituerter valgt fra alkyl^b, alkoksy, OH, okso, halogen, CN, heteroaryl, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ og CF₃;

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

R₅ og R₆ er uavhengig fraværende eller uavhengig valgt fra H, alkyl, cykloalkyl, -NR₈R₉, CN, -NR₈COR₉ og CF₃; hvor minst én av R₅ og R₆ er nærværende og er ikke H; R₇ er H;

A er valgt fra aryl og heteroaryl; hvor aryl er substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, metylendioksy, etylendioksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-heteroaryl}$, aryl^b, $-\text{O-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-heteroaryl}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, OCF_3 og CF_3 ;
5 og heteroaryl er substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, OCF_3 , halogen, CN, aryl, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, heteroaryl^b, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$ og CF_3 ;

R8 og R9 er uavhengig valgt fra H og alkyl;

alkyl er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 10 karbonatomer ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) eller et forgrenet mettet hydrokarbon med mellom 3 og 10 karbonatomer ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); alkyl kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoksy, OH, CN, CF_3 , COOR_{10} , CONR_{10R11} , fluor og NR_{10R11} ;
10

alkyl^b er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 6 karbonatomer eller et forgrenet mettet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer (C_{3-6}); alkyl^b kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alkoksy, OH, CN, CF_3 , COOR_{10} , CONR_{10R11} og fluor;
15

cykloalkyl er et monocyklisk mettet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer;

alkoksy er et rettkjedet O-koblet hydrokarbon med mellom 1 og 6 karbonatomer ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eller et forgrenet O-koblet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alkoksy kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra OH, CN, CF_3 , CONR_{10R11} , fluor og NR_{10R11} ;
20

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl; aryl kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, metylendioksy, etylendioksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-heteroaryl}$, aryl^b, $-\text{O-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-heteroaryl}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, OCF_3 og CF_3 ;
25

aryl^b er fenyl, bifenyl eller naftyl, som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halogen, CN, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, CF_3 og NR_{10R11} ;
30

heteroaryl er en 5-, 6-, 9- eller 10-leddet mono- eller bicyklisk aromatisk ring som inneholder, hvor mulig, 1, 2, 3 eller 4 ringelementer uavhengig valgt fra N, NR8, S og O; heteroaryl kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, OCF₃, halogen, CN, aryl,
 5 - (CH₂)₁₋₃-aryl, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, heteroaryl^b, -COOR10, -CONR10R11 og CF₃;

heteroaryl^b 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 O; hvor heteroaryl^b kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halogen, CN, aryl, -(CH₂)₁₋₃-
 10 aryl, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ og NR10R11;

R10 og R11 er uavhengig valgt fra H, alkyl, aryl^b og heteroaryl^b, eller R10 og R11 sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en karbonholdig 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocyklisk ring som valgfritt inneholder et ytterligere heteroatom valgt fra N, S og O, som kan være mettet eller umettet med 1 eller 2
 15 dobbeltbindinger og som kan være valgfritt mono- eller disubstituert med substituenter valgt fra okso, alkyl, alkoksy, OH, halogen og CF₃.

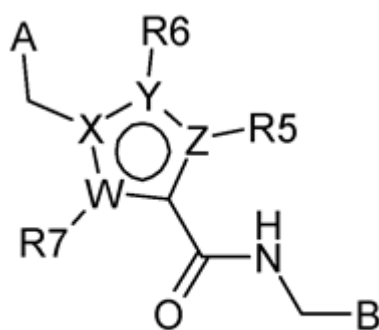
2. Forbindelse med formel (I), eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer, og racemiske og skalemiske blandinger derav), eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, for anvendelse i
 20 legemiddel, hvor forbindelsen med formel (I) er som definert i krav 1.

3. Forbindelse med formel (I), eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, hvor sykdommen eller tilstanden hvor
 25 plasmakallikreinaktivitet er implisert er valgt fra nedsatt synstyrke, diabetisk retinopati, diabetisk makulært ødem, arvelig angioødem, diabetes, pankreatitt, hjerneblødning, nefropati, kardiomyopati, neuropati, inflammatorisk tarmsykdom, artritt, betennelse, septisk sjokk, hypotensjon, kreft, åndenødssyndrom hos voksne, spredt intravaskulær koagulasjon, kardiopulmonær bypass-kirurgi og
 30 blødning etter kirurgi, hvor forbindelsen med formel (I) er som definert i krav 1.

4. Forbindelse med formel (I), eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), 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 retinal vaskulær permeabilitet forbundet med diabetisk retinopati og diabetisk makulært ødem, hvor forbindelsen med formel (I) er som definert i krav 1.

5 5. Forbindelse med formel (I)



Formel (I)

hvor

B er fenyl substituert med 1 til 4 substituenten valgt fra alkyl^b, alkoksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, og CF₃;

- 10 eller B er valgt fra benzotiofenyl, benzofuranyl og en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring som inneholder ett eller to heteroatomer valgt fra N, O og S; hvor nevnte 5- eller 6-leddede heterocyklisk ring kan være aromatisk eller ikke-aromatisk; og hvor nevnte benzotiofenyl, nevnte benzofuranyl eller nevnte 5- eller 6-leddede heterocykliske ring er substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra
- 15 alkyl^b, alkoksy, OH, okso, halogen, CN, heteroaryl, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ og CF₃;

W er C og 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;

- R₅ og R₆ er uavhengig fraværende eller uavhengig valgt fra H, alkyl, cykloalkyl, -NR₈R₉, CN, -NR₈COR₉ og CF₃; hvor minst én av R₅ og R₆ er nærværende og er ikke H;
- 20

R₇ er H;

A er valgt fra aryl og heteroaryl; hvor aryl er substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, metylendioksy, etylendioksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-heteroaryl}$, aryl^b, $-\text{O-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-heteroaryl}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, OCF_3 og CF_3 ;
 5 og heteroaryl er substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, OCF_3 , halogen, CN, aryl, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, heteroaryl^b, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$ og CF_3 ;

R8 og R9 er uavhengig valgt fra H og alkyl;

alkyl er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 10 karbonatomer ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) eller et forgrenet mettet hydrokarbon med mellom 3 og 10 karbonatomer ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); alkyl kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkoksy, OH, CN, CF_3 , COOR_{10} , CONR_{10R11} , fluor og NR_{10R11} ;
 10

alkyl^b er et rettkjedet mettet hydrokarbon som har opptil 6 karbonatomer eller et forgrenet mettet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer (C_{3-6}); alkyl^b kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra ($\text{C}_1\text{-C}_6$)-alkoksy, OH, CN, CF_3 , COOR_{10} , CONR_{10R11} og fluor;
 15

cykloalkyl er et monocyklisk mettet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer;

alkoksy er et rettkjedet O-koblet hydrokarbon med mellom 1 og 6 karbonatomer ($\text{C}_1\text{-C}_6$) eller et forgrenet O-koblet hydrokarbon med mellom 3 og 6 karbonatomer ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alkoksy kan valgfritt være substituert med 1 eller 2 substituenter uavhengig valgt fra OH, CN, CF_3 , CONR_{10R11} , fluor og NR_{10R11} ;
 20

aryl er fenyl, bifenyl eller naftyl; aryl kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, metylendioksy, etylendioksy, OH, halogen, CN, heteroaryl, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-heteroaryl}$, aryl^b, $-\text{O-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-aryl}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-heteroaryl}$, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-NR}_{10R11}$, OCF_3 og CF_3 ;
 25

aryl^b er fenyl, bifenyl eller naftyl, som valgfritt kan være substituert med 1, 2 eller 3 substituenter uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halogen, CN, $-\text{COOR}_{10}$, $-\text{CONR}_{10R11}$, CF_3 og NR_{10R11} ;
 30

heteroaryl er en 5-, 6-, 9- eller 10-leddet mono- eller bicyklisk aromatisk ring som inneholder, hvor mulig, 1, 2, 3 eller 4 ringelementer uavhengig valgt fra N, NR8, S og O; heteroaryl kan valgfritt være substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, OCF₃, halogen, CN, aryl, - (CH₂)₁₋₃-aryl, -(CH₂)₀₋₃-NR10R11, heteroaryl^b, -COOR10, -CONR10R11 og CF₃;

heteroaryl^b 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 O; hvor heteroaryl^b kan være valgfritt substituert med 1, 2 eller 3 substituenten uavhengig valgt fra alkyl, alkoksy, OH, halogen, CN, aryl, -(CH₂)₁₋₃-aryl, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ og NR10R11;

R10 og R11 er uavhengig valgt fra H, alkyl, aryl^b og heteroaryl^b eller R10 og R11 sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en karbonholdig 4-, 5-, 6- eller 7-leddet heterocyklisk ring som valgfritt inneholder et ytterligere heteroatom valgt fra N, S og O, som kan være mettet eller umettet med 1 eller 2 dobbeltbindinger og som kan være valgfritt mono- eller disubstituert med substituenten valgt fra okso, alkyl, alkoksy, OH, halogen og CF₃;

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

20 hvor forbindelsen ikke er valgt fra:

benzoesyre-3-[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]karbonyl]-amino]metyl]-;

benzoesyre-4-[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]karbonyl]-amino]metyl]-;

25 2-furankarboksylysyre-5-[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-karbonyl]amino]metyl]-;

benzoesyre-5-[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]karbonyl]-amino]metyl]-2-metoksy-;

3-furankarboksytsyre-5-[[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]-karbonyl]amino]metyl]-2-metyl-; og

benzosyre-4-[[[[1-[(3-klorfenyl)metyl]-3-metyl-1H-pyrazol-4-yl]karbonyl]-amino]metyl]-2-metoksy-.

- 5 6. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4; eller forbindelse ifølge krav 5,

hvor B er valgt fra fenyl, tiofenyl, benzotiofenyl og pyridyl, hver substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra alkyl^b, alkoksy, halogen, CN, COOR⁸, CONR⁸R⁹, OCF₃ og CF₃; hvor alkyl^b, alkoksy, R⁸ og R⁹ har betydningene angitt i krav 1,

- 10 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, eller 6; 15 eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 6,

- hvor B er valgt fra fenyl og pyridyl, hver substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra alkyl^b, alkoksy, CF₃ og halogen; hvor alkyl^b og alkoksy har betydningene angitt i krav 1, eller en tautomer, stereoisomer (medregnet an enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk 20 akseptabelt salt eller solvat derav.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 6; forbindelse for anvendelse ifølge krav 6; eller forbindelse ifølge krav 6,

hvor B er pyridyl substituert med 1 til 3 substituenten valgt fra alkyl^b, alkoksy, CF₃ og halogen; hvor alkyl^b og alkoksy har betydningene angitt i krav 1,

- 25 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 8; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 8; eller en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 8,

5 hvor W er C og X, Y og Z er uavhengig valgt fra C og N, slik at ringen som inneholder W, X, Y og Z er en fem-leddet aromatisk heterocyklus,

eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

10 10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 9; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 9; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 9,

hvor W er C, X er N og Y og Z er valgt fra C og N,

15 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 10; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 10, eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 10,

20 hvor R5 og R6 er uavhengig fraværende eller uavhengig valgt fra H, CH₂OCH₃, cykloalkyl, -NR₈R₉, -NR₈COR₉, CN og CF₃; hvor cykloalkyl, R8 og R9 har betydningene angitt i krav 1; og hvor minst én av R5 og R6 er nærværende og er ikke H,

25 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 6, 7 eller 9 til 11; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4, 6, 7 eller 9 til 11; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7 eller 9 til 11,

hvor R5 er CH₂OCH₃,

eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

- 5 13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 12; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 12; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 12,

10 hvor A er fenyl substituert med -(CH₂)₁₋₃-heteroaryl eller -(CH₂)₁₋₃-NR₁₀R₁₁ og, valgfritt, 1 eller 2 ytterligere substituenten uavhengig valgt fra alkyl, halogen og CF₃; hvor alkyl, heteroaryl, R₁₀ og R₁₁ har betydningene angitt i krav 1,

eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

- 15 14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 12; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 12; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 12,

hvor A er pyridyl substituert med heteroaryl^b eller -NR₁₀R₁₁ og, valgfritt, 1 eller 2 ytterligere substituenten uavhengig valgt fra alkyl, halogen og CF₃; hvor alkyl, heteroaryl^b, R₁₀ og R₁₁ har betydningene angitt i krav 1,

- 20 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

- 25 15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 13 eller 14; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 eller 14; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 13 eller 14,

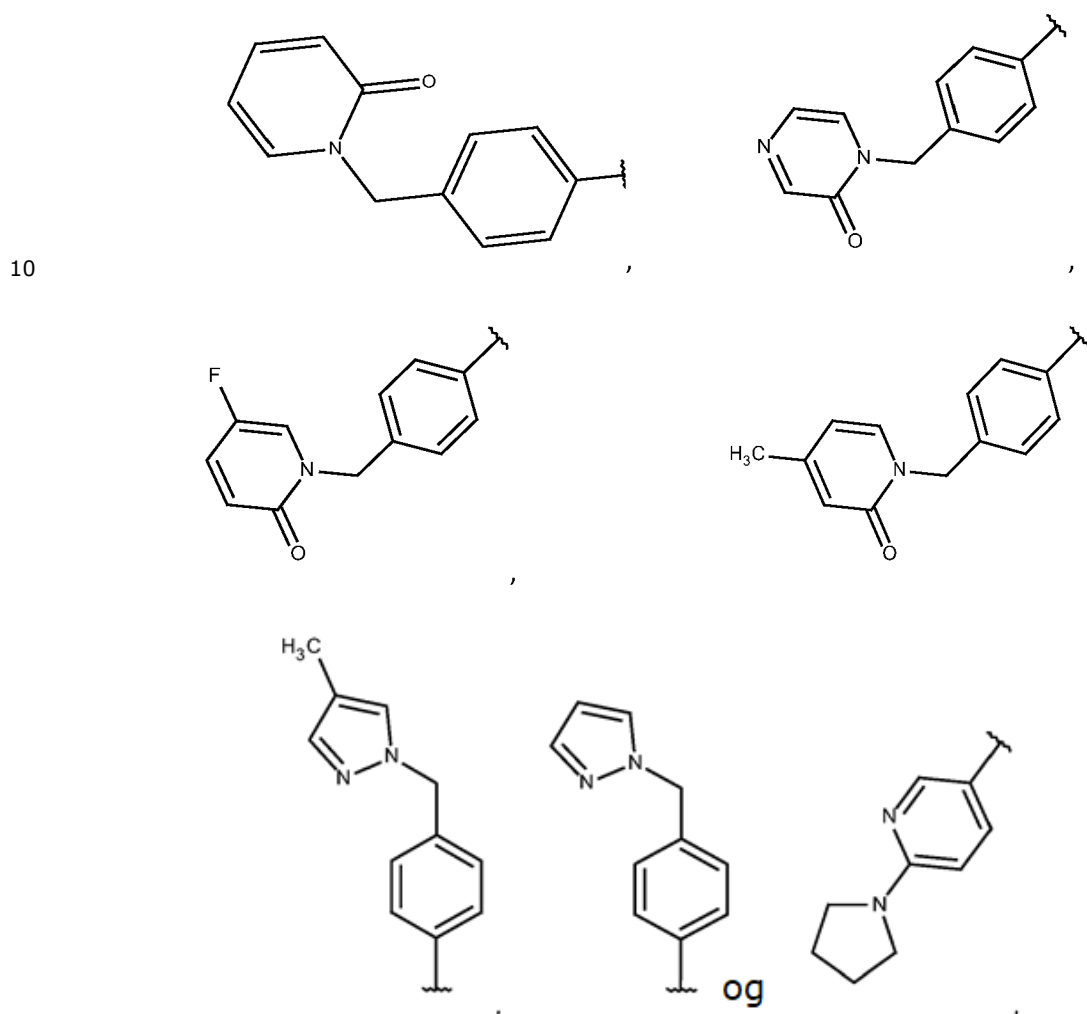
hvor R₁₀ og R₁₁ sammen med nitrogenatomet som de er bundet til, danner en 5- eller 6-leddet karbonholdig heterocyklisk ring som valgfritt inneholder et ytterligere N-atom, som kan være mettet eller umettet med 1 eller 2

dobbeltbindinger, og valgfritt mono- eller disubstituert med substituenten valgt fra okso, metyl, Cl og F,

5 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

16. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 6 til 12; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4 eller 6 til 12; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 12,

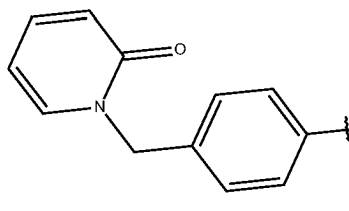
hvor A er valgt fra:



15 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

17. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 16; forbindelse for anvendelse ifølge krav 16; eller forbindelse ifølge krav 16,

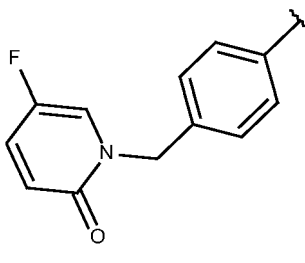
hvor A er valgt fra:



5 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

18. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 6, 7 eller 9 til 11; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 10 4, 6, 7 eller 9 til 11; eller forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 5 til 7 eller 9 til 11,

hvor A er valgt fra:



15 eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav.

19. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1; forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 2 til 4; eller forbindelse ifølge krav 5,

hvor forbindelsen er valgt fra:

20 3-Amino-1-[4-(2-okso-2H-pyridin-1-ylmetyl)benzyl]-1H-pyrazol-4-karboksytsyre-2-fluor-3-metoksybenzylamid;

- N-[(2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)-metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(2-fluor-5-metoksyfenyl)metyl]-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)-metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 5 N-{[2-fluor-6-(trifluormetyl)fenyl]metyl}-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(4-klor-2,6-difluorfenyl)metyl]-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)-metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 10 N-{[3-klor-2-fluor-6-(trifluormetyl)fenyl]metyl}-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(2-fluor-4-metylfenyl)metyl]-1-(4-[(4-metylpyrazol-1-yl)metyl]fenyl)-metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(5-klor-1-benzotiofen-3-yl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 15 N-{[2-fluor-6-(trifluormetyl)fenyl]metyl}-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)-3-(trifluormetyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 3-cyklopropyl-N-[(2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 20 N-[(2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(2-fluor-3,6-dimetoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 3-(dimetylamino)-N-[(2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 25 N-[(2-fluor-5-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksoypyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;

- N-[(2-fluor-4-metylfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-{[2-(difluormetyl)fenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 5 N-{[2-(difluormetyl)-3-metoksyfenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 3-amino-N-{[2-fluor-6-(trifluormetyl)fenyl]metyl}-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 3-acetamido-N-[(2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 10
- N-[(3-klor-2,6-difluorfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-[(5-klor-2-cyanofenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 15 N-[(6-cyano-2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-{[5-metoksy-2-(trifluormetyl)fenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-{[2-(difluormetyl)-6-fluorfenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 20
- N-{[2-(difluormetyl)-5-metoksyfenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- N-{[2-(difluormetyl)-6-fluor-3-metoksyfenyl]metyl}-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;
- 25 N-[(2-karbamoyl-6-fluorfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-(4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl)pyrazol-4-karboksamid;

N-[(2-karbamoyl-5-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

N-{[3-(difluormetoksy)-2-fluorfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

- 5 N-{[2-(difluormetoksy)-6-fluorfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

N-[(2,5-difluor-3-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

- 10 N-[(2-fluor-6-metylfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

N-[(6-klor-2-fluor-3-metoksyfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

3-amino-N-[(2-fluor-3-hydroksyfenyl)metyl]-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]-fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

- 15 N-[(3-etyl-2-fluorfenyl)metyl]-3-(metoksymetyl)-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

3-(metoksymetyl)-N-[(3-metoksyfenyl)metyl]-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

- 20 N-[(2,6-difluor-3-metoksyfenyl)metyl]-1-({4-[(5-fluor-2-oksopyridin-1-yl)-metyl]fenyl)metyl)-3-(metoksymetyl)pyrazol-4-karboksamid;

3-amino-N-[(7-klor-4-metyl-2,3-dihydro-1,4-benzoksazin-2-yl)metyl]-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid;

3-amino-N-[(7-klor-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoksazin-2-yl)metyl]-1-({4-[(2-oksopyridin-1-yl)metyl]fenyl)metyl}pyrazol-4-karboksamid

- 25 og farmasøytisk akseptable salter og solvater derav.

20. Farmasøytisk sammensetning omfattende (i) en forbindelse, eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, ifølge krav 5, og (ii) en farmasøytisk akseptabel bærer, et
5 fortynningsmiddel eller en eksipiens.

21. Forbindelse for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 6 til 7, 9 til 11, 13 til 17, eller 19, eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand hvor
10 plasmakallikreinaktivitet er implisert, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert er arvelig angioødem.

22. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 6 til 7, 9 til 11, 13 til 17, eller 19, eller en tautomer, stereoisomer (medregnet en enantiomer, en diastereoisomer og en racemisk og skalemisk blanding derav), for anvendelse i en
15 fremgangsmåte for behandling av en sykdom eller tilstand hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert, hvor sykdommen eller tilstanden hvor plasmakallikreinaktivitet er implisert er diabetisk makulært ødem.