



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3713928 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2022.04.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.01.12
(86)	European Application Nr.	18818992.2
(86)	European Filing Date	2018.11.23
(87)	The European Application's Publication Date	2020.09.30
(30)	Priority	2017.11.24, EP, 17203675
(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 ; TN
(73)	Proprietor	Pharvaris Netherlands B.V., Leiden BioScience Park J.H. Oortweg 21, 2333 CH Leiden, Nederland
(72)	Inventor	GIBSON, Christoph, Thulestr. 24, 13189 Berlin, Tyskland SAUPE, Joern, Pomonaring 52, 14469 Potsdam, Tyskland AMBROSI, Horst-Dieter, Volkradstrasse 11, 10319 Berlin, Tyskland HAUSTEDT, Lars Ole, Spandauer Str. 1a, 14612 Falkensee, Tyskland

(74) Agent or Attorney RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER,
Storbritannia

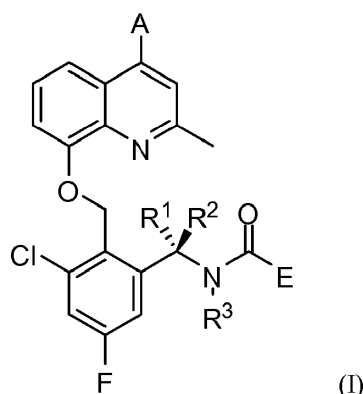
(54) Title **NOVEL BRADYKININ B2 RECEPTOR ANTAGONISTS**

(56) References
Cited: WO-A1-2010/031589
WO-A1-2008/116620

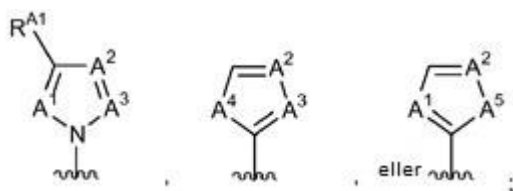
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 på den generelle formelen (I):



5 eller et salt av dette, der
A står for en gruppe:



A¹ er N eller CH;

A² er N eller C-R^{A2};

10 A³ er N eller C-R^{A3};

A⁴ er NH, O eller S;

A⁵ er N-R^{A5};

R^{A1} står for et hydrogenatom eller en metylgruppe;

15 R^{A2} og R^{A3} hver, uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom, halogenatom, OH, CN, NH₂; (C₁-C₃)alkyl, som kan være substituert av én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et halogenatom, OH, =O og NH₂; (C₁-C₃)alkoksy, som kan være substituert av én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et halogenatom, OH, =O og NH₂; (C₂-C₅)alkoksyalkyl, som kan være substituert av én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et halogenatom, OH, =O og NH₂; C(O)NR^{B1}R^{B2}; eller NR^{B1}R^{B2};

20 R^{B1}, R^{B2} og R^{A5} hver, uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom eller en (C₁-C₃)alkylgruppe, som kan være substituert av én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et halogenatom, OH, =O og NH₂;

25 R¹ står for en (C₁-C₃)alkyl- eller (C₂-C₅)alkoksyalkylgruppe, der alkylgruppen eller alkoksyalkylgruppen kan være substituert av én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et deuteriumatom, halogenatom, OH, =O og NH₂;

R² står for et hydrogenatom eller et deuteriumatom;

R³ står for et hydrogenatom, (C₁-C₃)alkyl eller (C₁-C₃)haloalkylgruppe;

E står for CR^{E1}R^{E2}R^{E3} eller Hce;

- Hce står for en mono- eller bisyklisk, delvis umettet eller aromatisk heterosyklisk forbindelse som har 3 til 10 C-atomer og 1 til 4 heteroatomer hver, uavhengig av hverandre, valgt blant N, O eller S, der den heterosykliske forbindelsen er usubstituert eller kan være mono-, di- eller trisubstituert, i hvert tilfelle uavhengig, av et halogenatom, OH, G, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ og/eller =O;
- R^{C1} og R^{C2} hver, uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom eller en (C_1 – C_3)alkylgruppe;
- G står for en (C_1 – C_6)alkylgruppe, der 1 til 7 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et halogenatom, OR^{G1} , CN, $\text{NR}^{\text{G2}}\text{R}^{\text{G3}}$ eller (C_3 – C_6)sykloalkyl, og/eller der én CH_2 -gruppe, eller to ikke-tilstøtende CH_2 -grupper, kan være erstattet av O, C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NH, NH, S, SO, SO_2 og/eller av en $\text{CH}=\text{CH}$ -gruppe;
- R^{G1} , R^{G2} og R^{G3} hver, uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom, (C_1 – C_4)alkyl, (C_1 – C_4)haloalkyl, (C_1 – C_4)hydroksyalkyl, (C_1 – C_4)heteroalkyl, eller (C_3 – C_6)sykloalkylgruppe;
- R^{E1} og R^{E2} hver, uavhengig av hverandre, står for et hydrogenatom, halogenatom eller G; eller R^{E1} og R^{E2} sammen danner =O eller Cyc;
- R^{E3} står for et hydrogenatom, halogenatom, G, OG eller OH; og
- Cyc står for en mono- eller bisyklisk, mettet eller delvis umettet 3- til 10-leddet sykloalkylgruppe eller 4- til 10-leddet heterosykloalkylgruppe som har 1 til 3 heteroatomer hver, uavhengig av hverandre, valgt blant N, O eller S, der sykloalkyl- eller heterosykloalkylgruppen er usubstituert eller kan være mono-, di-, tri- eller tetrasubstituert, i hvert tilfelle uavhengig, med et halogenatom, OH, G, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ og/eller =O.
2. Forbindelse eller salt ifølge krav 1, der R^1 står for en (C_1 – C_2)alkyl- eller (C_2 – C_4)alkoksyalkylgruppe, der alkylgruppen eller alkoksyalkylgruppen kan være substituert med én eller flere, identiske eller ulike, grupper valgt blant et deuteriumatom, halogenatom og OH.
3. Forbindelse eller salt ifølge krav 1 eller 2, der R^3 står for et hydrogenatom eller en metylgruppe.
4. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 3, der E er $\text{CR}^{\text{E1}}\text{R}^{\text{E2}}\text{R}^{\text{E3}}$; R^{E1} står for et hydrogenatom, fluoratom, metyl eller etyl; og hver av R^{E2} og R^{E3} er definert som i krav 1.
5. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 4, der R^{E2} står for et hydrogenatom, fluoratom, (C_1 – C_6)alkylgruppe, fortrinnsvis en (C_1 – C_3)alkylgruppe, der 1 til 4 H-atomer

kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O eller $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$; (C_1 – C_6)alkoksygruppe, fortrinnsvis en (C_1 – C_3)alkoksygruppe, der 1 til 4 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ eller syklopropyl; eller en (C_2 – C_5)alkoksyalkylgruppe, der 1 til 5 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ eller syklopropyl; og hver av R^{C1} og R^{C2} er definert som i krav 1.

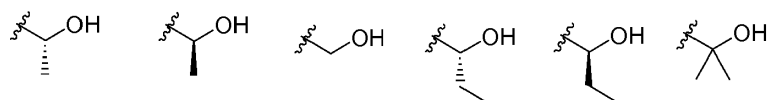
6. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 5, der R^{E3} står for et hydrogenatom, fluoratom, OH, (C_1 – C_6)alkylgruppe, fortrinnsvis en (C_1 – C_3)alkylgruppe, der 1 til 5 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O eller $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$; (C_1 – C_6)alkoksygruppe, der 1 til 5 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ eller syklopropyl; en (C_2 – C_5)alkoksyalkylgruppe, der 1 til 5 H-atomer kan, i hvert tilfelle uavhengig, være erstattet av et fluoratom, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ eller syklopropyl; og hver av R^{C1} og R^{C2} er definert som i krav 1.

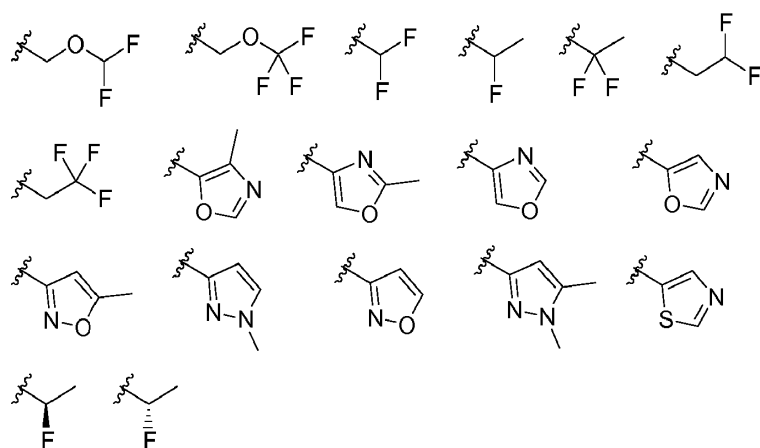
7. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 3, der E er $\text{CR}^{\text{E1}}\text{R}^{\text{E2}}\text{R}^{\text{E3}}$; og R^{E1} og R^{E2} sammen danner =O eller Cyc, der Cyc er valgt blant syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, oksetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 1,3-dioksolanyl, morfolinyl, azetidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, (imidazolidin-2-on)yl og (oksazolidin-2-on)yl, og er usubstituert eller kan være mono-, di- eller trisubstituert, i hvert tilfelle uavhengig, med et halogenatom, OH, G, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ og/eller =O; og hver av R^{C1} , R^{C2} og R^{E3} er definert som i krav 1.

8. Forbindelse eller salt ifølge krav 7, der R^{E3} står for et hydrogenatom, fluoratom, OH eller en (C_1 – C_3)alkylgruppe.

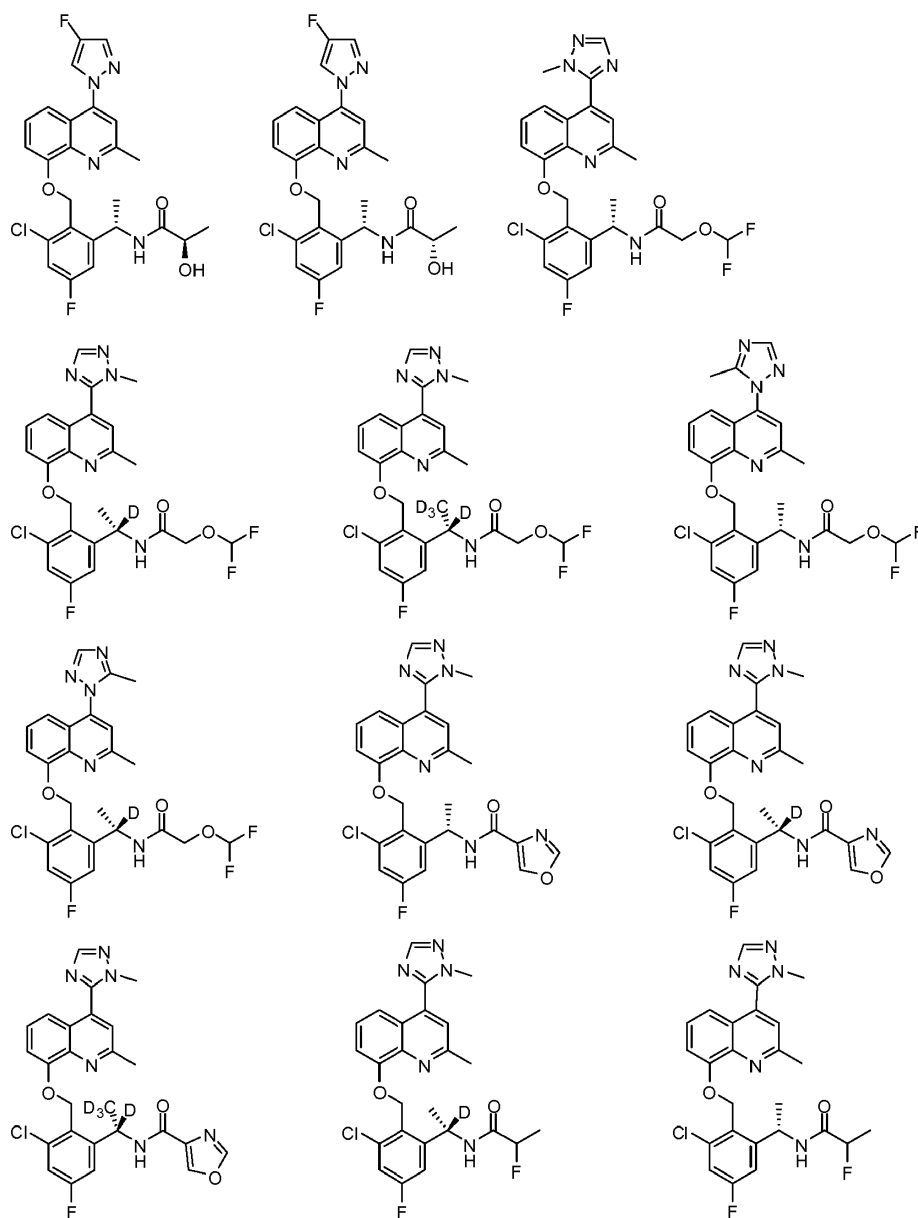
9. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 3, der E er Hce, og Hce står for en monosyklisk, delvis umettet eller aromatisk heterosyklisk forbindelse som har 3 til 5 C-atomer og 1 til 3 N-atomer; 3 til 5 C-atomer, 1–2 N-atomer og 1 O-atom; eller 3 til 5 C-atomer, 1–2 N-atomer og 1 S-atom; der den heterosykliske forbindelsen er usubstituert eller kan være mono-, di- eller trisubstituert, i hvert tilfelle uavhengig, med et halogenatom, OH, (C_1 – C_3)alkyl, (C_1 – C_3)haloalkyl, (C_1 – C_3)alkoksy, (C_1 – C_3)haloalkoksy og/eller =O.

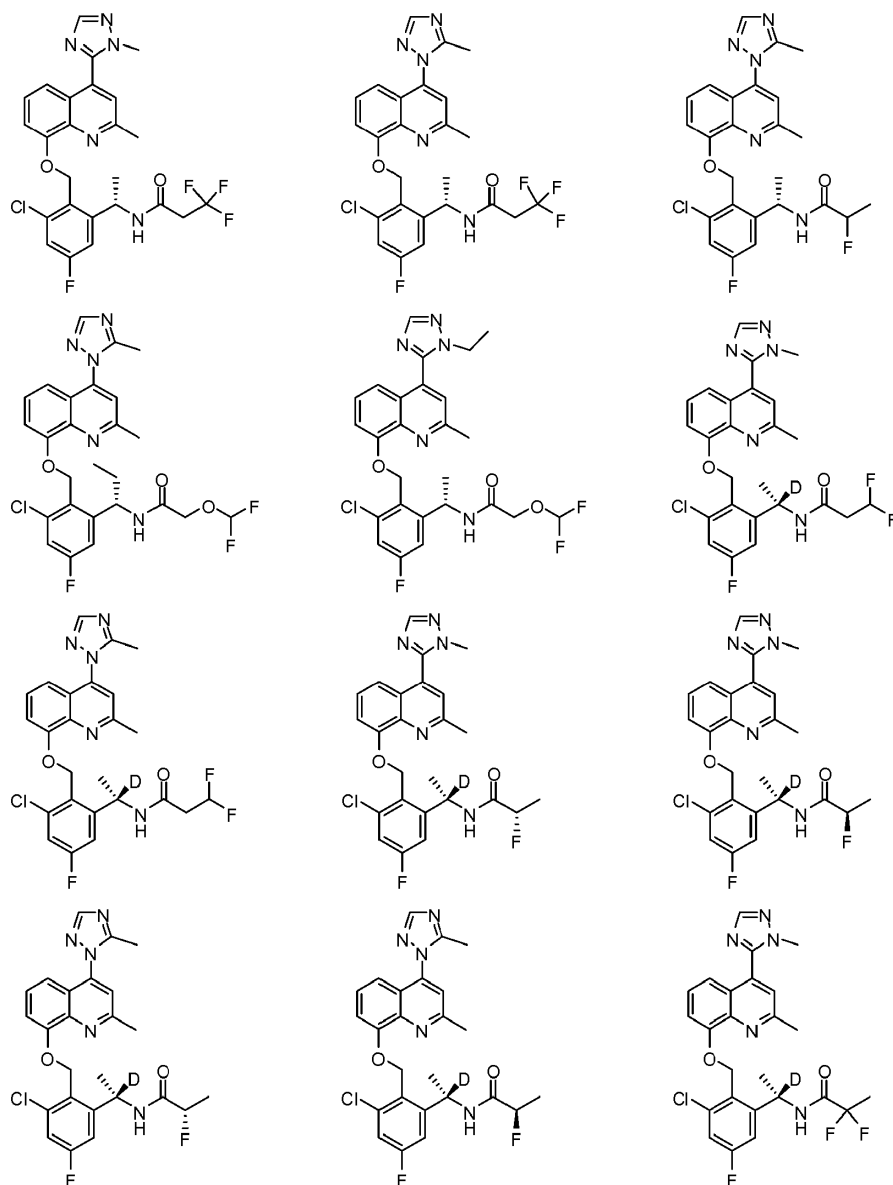
10. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 6, og 9, der E står for en gruppe:





11. Forbindelse eller salt ifølge et av kravene 1 til 10, der forbindelsen er valgt fra gruppen:





12. Farmasøytisk sammensetning som omfatter én eller flere forbindelser ifølge et av kravene 1 til 11 og, eventuelt, minst ett bærestoff, hjelpestoff og/eller minst én adjuvant.

5

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, der den farmasøytiske sammensetningen er formulert som en aerosol, en krem, en gel, en pille, en kapsel, en sirup, en løsning, et transdermalt plaster eller en farmasøytisk leveringsanordning.

10 14. Kombinasjonspreparat som inneholder minst én forbindelse ifølge et av kravene 1 til 11 og minst ett ytterligere farmasøytisk virkestoff.

15. Forbindelse ifølge et av kravene 1 til 11, farmasøytisk sammensetning ifølge krav 12, eller kombinasjonspreparat ifølge krav 14 til bruk som legemiddel.