



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3828173 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

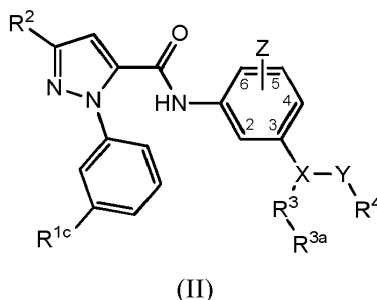
(45)	Translation Published	2022.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.08.31
(86)	European Application Nr.	20191747.3
(86)	European Filing Date	2015.03.09
(87)	The European Application's Publication Date	2021.06.02
(30)	Priority	2014.03.07, US, 201461949808 P 2014.04.18, US, 201461981515 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
(62)	Divided application	EP3113772, 2015.03.09
(73)	Proprietor	BioCryst Pharmaceuticals, Inc., 4505 Emperor Blvd., Durham, NC 27703, USA
(72)	Inventor	KOTIAN, Pravin L., 1139 Magnolia Run, Hoover, Alabama 35226, USA BABU, Yarlagadda S., 4836 Southlake Pkwy, Birmingham, Alabama 35244, USA WU, Minwan, 2709 Paden Trl, Vestavia Hills, Alabama 35226, USA CHINTAREDDY, Venkat R, 3134 Renfro Road, Vestavia Hills, Alabama 35216, USA KUMAR, Satish V, 809 Mayapple Ct, Birmingham, Alabama 35244, USA ZHANG, Weihe, 2645 Manchester Court, Vestavia, Alabama 35226, USA
(74)	Agent or Attorney	Budde Schou A/S, Dronningens Tværgade 30, 1302 KØBENHAVN K, Danmark

(54)	Title	SUBSTITUTED PYRAZOLES AS HUMAN PLASMA KALLIKREIN INHIBITORS
(56)	References Cited:	WO-A2-02/00651 WO-A1-98/28269

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 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, representert av formel II:



hvor:

X representerer CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)alkyl), -C(NH₂), -C(NR^aR^b), -C(N₃), -C(CN), -C(NO₂), -C(S(O)_nR^a), -C[-C(=O)R^c], -C[-C(=O)NR^cR^d], -C[-C(=O)SR^c], -C[-S(O)R^c], -C[-S(O)₂R^c], -C[S(O)(OR^c)], -C[-S(O)₂(OR^c)], -C[-SO₂NR^cR^d], -C(halogen), -C[(C₁-C₈)alkyl], -C[(C₄-C₈)karbocyklyl], -C[(C₁-C₈)substituert alkyl], -C[(C₂-C₈)alkenyl], -C[(C₂-C₈)substituert alkenyl], -C[(C₂-C₈)alkynyl], -C[(C₂-C₈)substituert alkynyl], -C[aryl(C₁-C₈)alkyl], eller N;

-Y-R⁴ representerer -((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkyl)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)sykloalkyl(C₁-C₆)alkyl]-R⁴, -heterosyklyl-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂-R⁴, eller -SR⁴, hvori (C₁-C₆)alkyldelen av -((C₁-C₆)alkyl)-R⁴ er eventuelt substituert;

Z er fraværende eller representerer én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halo, hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoxy, aryl, aryloxy, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, -C(O)NH₂, cyano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NH₂, (C₃-C₈)cycloalkyl, (CH₂)_rOR^a, NO₂, (CH₂)_rNR^aR^b, (CH₂)_rC(O)R^a, NR^aC(O)R^b, C(O)NR^cR^d, NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, NHC(=NR^a)NR^cR^d, NR^aR^b, SO₂NR^cR^d, NR^aSO₂NR^cR^d, NR^aSO₂-(C₁-C₆)alkyl, NR^aSO₂R^a, S(O)_pR^a, (CF₂)_rCF₃, NHCH₂R^a, OCH₂R^a, SCH₂R^a, NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, and S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a; er en 5- eller 6-leddet aromatisk

heterosykel som inneholder fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S;

R^{1c} representerer halo, amino(C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoksy, cyano, $-C(=NH)NH_2$, $-CONR^aR^b$, $-(C_1-C_6)alkylCONR^aR^b$, $-SO_2CH_3$, formyl, acyl, $-NH_2$, $-C(=NH)NH(OH)$, $-C(=NH)NH(C(O)O-(C_1-C_6)alkyl)$, $-C(=NH)NH(C(O)O-(C_1-C_6)haloalkyl)$, $-C(=NH)NH(C(O)S-(C_1-C_6)alkyl)$, $-C(=NH)NH(C(O)(OCH(C_1-C_6)alkyl)OC(O)(C_1-C_6)alkyl)$, eventuelt substituert aryl eller eventuelt substituert heteroaryl;

R^2 representerer halo, (C_1 - C_6)alkyl, (C_3 - C_8)sykloalkyl, (C_1 - C_6)fluoralkyl, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, $-C(O)OH$, cyano eller fenyl;

R^3 representerer $-NH-$, $-O-$, eventuelt substituert aryl, heteroaryl, fenyl, karbosyklyl eller heterosyklyl;

R^{3a} er fraværende eller representerer én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksy, (C_1 - C_6)alkyl, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_1 - C_6)alkoxy, aryl, aryloxy, amino, amino(C_1 - C_6)alkyl, $-C(O)NH_2$, cyano, $-NHC(O)(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2(C_1-C_6)alkyl$, $-SO_2NH_2$, (C_3 - C_8)sykloalkyl, $(CH_2)_rOR^a$, NO_2 , $(CH_2)_rNR^aR^b$, $(CH_2)_rC(O)R^a$, $NR^aC(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $NR^aC(O)NR^cR^d$, $-C(=NR^a)NR^cR^d$, $NHC(=NR^a)NR^cR^d$, NR^aR^b , $SO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2NR^cR^d$, $NR^aSO_2-(C_1-C_6)alkyl$, $NR^aSO_2R^a$, $S(O)_pR^a$, $(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^a$, OCH_2R^a , SCH_2R^a , $NH(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, $O(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$, or $S(CH_2)_2(CH_2)_rR^a$; eller eventuelt R^{3a} er en 5- eller 6-leddet aromatisk heterosykel som inneholder fra 1 til 4 heteroatomer valgt fra gruppen bestående av N, O og S;

R^4 representerer hydrogen, hydroksy, eventuelt substituert (C_1 - C_6)alkyl, eventuelt substituert (C_3 - C_8)sykloalkyl, heterosyklyl(C_1 - C_6)alkyl, (C_3 - C_8)sykloalkyl(C_1 - C_6)alkyl, $-CH_2OH$, $-CH((C_1-C_6)alkyl)OH$, $-CH(NH_2)CH((C_1-C_6)alkyl)_2$, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert aryl(C_1 - C_6)alkyl, heteroaryl, eventuelt substituert heteroaryl(C_1 - C_6)alkyl, $-CH_2S(C_1-C_6)alkyl$, amino eller cyano;

hver R^a og R^b er uavhengig H, (C_1 - C_8)alkyl, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, aryl(C_1 - C_8)alkyl, (C_3 - C_8)karbosyklyl, $-C(=O)R^c$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)(OR^c)$ eller $-SO_2NR^cR^d$;

hver R^c og R^d er uavhengig H, (C_1 - C_8)alkyl, (C_2 - C_8)alkenyl, (C_2 - C_8)alkynyl, (C_4 - C_8)karbosyklyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, $-C(=O)(C_1$ -

C₈)alkyl, -S(O)_n(C₁-C₈)alkyl, eller aryl(C₁-C₈)alkyl; eller når R^c og R^d er bundet til et felles nitrogenatom, da kan de danne en 3- til 7-leddet heterosyklisk ring hvori eventuelt et karbonatom av den heterosykliske ringen kan erstattes med -O-, -S- eller -NR^a-;

n er 2 eller 3;

r er uavhengig for hver forekomst 0, 1, 2 eller 3;

p er uavhengig for hver forekomst 0, 1 eller 2; og

den stereokjemiske konfigurasjonen ved et hvilket som helst kiralt senter er *R*, eller en blanding av *R* og *S*.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:

X representerer CH, C(OH), C(O(C₁-C₆)alkyl), C(NH₂) eller N;

-Y-R⁴ representerer -((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkyl)-R⁴, -N((C₁-C₆)alkyl)CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N[(C₃-C₈)sykloalkyl(C₁-C₆)alkyl]R⁴, -heterosyklil-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -SCH₂R⁴ eller -SR⁴, hvori (C₁-C₆)alkyldelen av -((C₁-C₆)alkyl)-R⁴ er eventuelt substituert;

Z er fraværende eller representerer halo, hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksy, aryl, aryloksy, amino, amin(oC₁-C₆)alkyl, -C(O)NH₂, cyano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NH₂ eller (C₃-C₈)sykloalkyl;

R^{1c} representerer halo, amino(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoksy, cyano, -SO₂CH₃, formyl, acyl eller eventuelt substituert aryl;

R^{3a} er fraværende eller representerer én eller flere substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halo, hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, -CF₃, -OCF₃, (C₁-C₆)alkoksy, aryl, aryloksy, amino, amino(C₁-C₆)alkyl, -C(O)NH₂, cyano, -NHC(O)(C₁-C₆)alkyl, -SO₂(C₁-C₆)alkyl og -SO₂NH₂; og

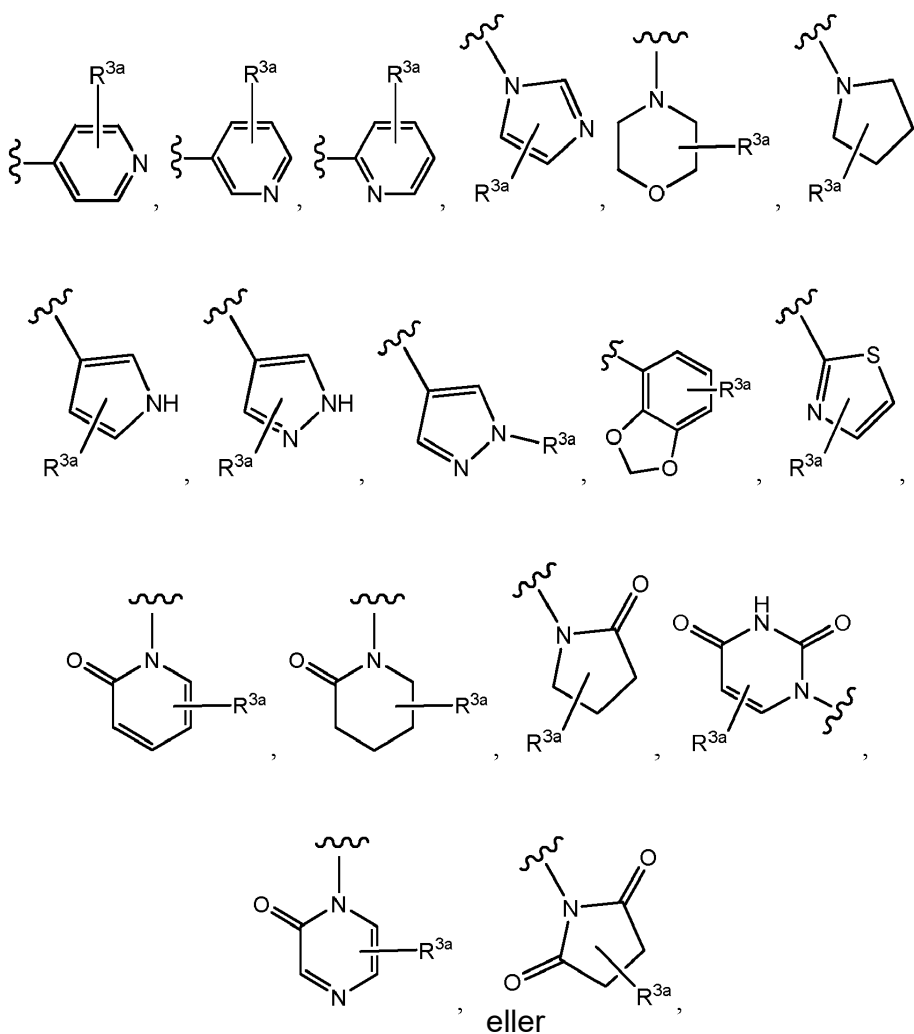
R⁴ representerer hydrogen, hydroksy, eventuelt substituert (C₁-C₆)alkyl, eventuelt substituert (C₃-C₈)sykloalkyl, heterosyklil(C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₈)sykloalkyl(C₁-C₆)alkyl, -CH₂OH, -CH((C₁-C₆)alkyl)OH, -CH(NH₂)CH((C₁-C₆)alkyl)₂, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert aryl(C₁-C₆)alkyl, heteroaryl, eventuelt substituert heteroaryl(C₁-C₆)alkyl, -CH₂C₆ alkyl, amino eller cyano;

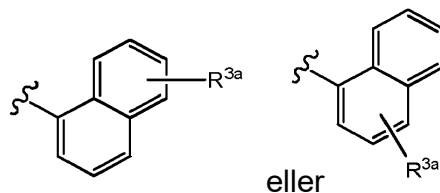
3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori X repræsenterer CH.

4. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori -X-Y- repræsenterer -CHNHCH₂-, -C(OH)CH₂CH₂- eller -CHOCH₂-.

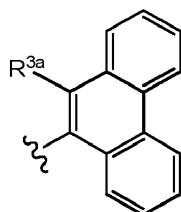
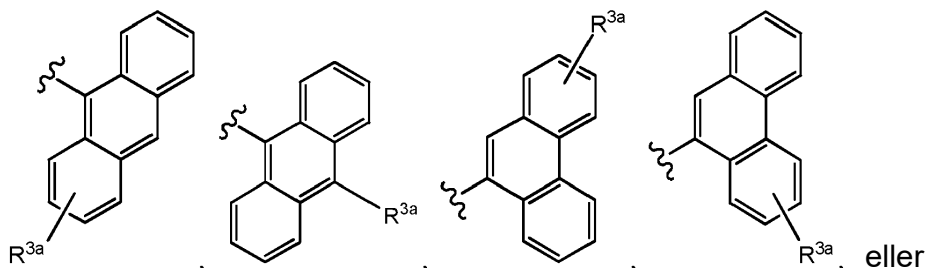
5. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R³repræsenterer fenylen-R^{3a}.

6. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori -R³-R^{3a}repræsenterer





, eventuelt hvori $-R^3-R^{3a}$ representerer



7. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R^{3a} er fraværende.

8. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvori R^4 er syклоpropyl.

9. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R^3 er fenyl, og R^{3a} er *orto*, *meta*, eller *para* -OH, eller hvori R^3 er fenyl, og R^{3a} er *orto*, *meta*, eller *para* -NH₂, eller hvori R^3 er fenyl, og R^{3a} er *orto*, *meta*, eller *para* -CN.

10. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori Z er fraværende eller hvori Z representerer fluor eller klor eller 2-F, 3-F, 5-F, 6-F, 6-Cl eller 5-(c₃-C)₈sykloalkyl, eventuelt hvor Z representerer 6-F.

11. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R^{1c} representerer aminometyl eller cyano eller-

S02CH3.

12. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-11, hvori R^2 er $-CH_3$, $-CF_3$, *tert*-butyl, syklopropyl, $-OCH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CONH_2$, cyano eller fenyl.

13. Farmasøytisk sammensetning, omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, og en farmasøytisk akseptabel bærer, eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen er formulert for parenteral administrering eller oral administrering, eventuelt hvori den farmasøytiske sammensetningen er formulert for den profylaktiske eller terapeutiske behandlingen av en sykdom eller tilstand der det er ønskelig å redusere plasma-kallikreinaktivitet;

hvori sykdommen eller tilstanden velges fra gruppen som består av hjerneslag, betennelse, reperfusjonsskade, akutt hjerteinfarkt, dyp venetrombose, tilstand etter fibrinolytisk behandling, angina, ødem, angioødem, arvelig angioødem, sepsis, artritt, blødning, blodtap under kardiopulmonal bypass, inflammatorisk tarmsykdom, diabetes mellitus, retinopati, diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem, diabetisk makuladegenerasjon, aldersrelatert makulaødem, aldersrelatert makuladegenerasjon, proliferativ retinopati, nevropati, hypertensjon, hjerneødem, økt albuminutskillelse, makroalbuminuri og nefropati.

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-12, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen av en sykdom eller tilstand der det er ønskelig å redusere plasma-kallikreinaktivitet;

hvori sykdommen eller tilstanden velges fra gruppen som består av hjerneslag, betennelse, reperfusjonsskade, akutt hjerteinfarkt, dyp venetrombose, tilstand etter fibrinolytisk behandling, angina, ødem, angioødem, arvelig angioødem, sepsis, artritt, blødning, blodtap under kardiopulmonal bypass, inflammatorisk tarmsykdom, diabetes mellitus, retinopati, diabetisk retinopati, diabetisk makulaødem, diabetisk makuladegenerasjon, aldersrelatert makulaødem, aldersrelatert makuladegenerasjon, proliferativ retinopati, nevropati, hypertensjon, hjerneødem, økt albuminutskillelse, makroalbuminuri og nefropati.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvori sygdommen eller tilstanden er angioødem.

16. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 14, hvori sygdommen eller tilstanden er arvelig angioødem.