



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2919780 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/417 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.11.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.08.01
(86)	European Application Nr.	13803292.5
(86)	European Filing Date	2013.11.14
(87)	The European Application's Publication Date	2015.09.23
(30)	Priority	2012.11.14, US, 201261726119 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	BIAL - Portela & CA., S.A., Av. da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal
(72)	Inventor	SOARES DA SILVA, Patrício Manuel Vieira Araújo, À Av. da Siderurgia Nacional, P-4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal BONIFÁCIO, Maria João Macedo da Silva, À Av. da Siderurgia Nacional, P-4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

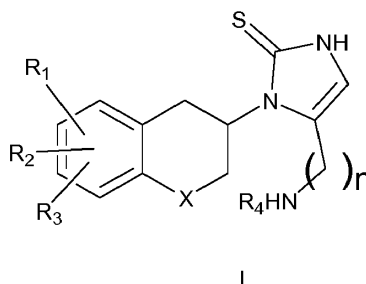
(54)	Title	1,3-DIHYDROIMIDAZOLE-2-THIONE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AND LUNG INJURY
------	-------	--

(56)	References Cited:	WO-A1-2004/033447, WO-A1-2007/081232, TERESA NUNES ET AL: "Pharmacokinetics and Tolerability of Etamicastat Following Single and Repeated Administration in Elderly Versus Young Healthy Male Subjects: An Open-Label, Single-Center, Parallel-Group Study", CLINICAL THERAPEUTICS, EXCERPTA MEDICA, PRINCETON, NJ, US, vol. 33, no. 6, 7 May 2011 (2011-05-07), pages 776-791, XP028230640, ISSN: 0149-2918, DOI: 10.1016/J.CLINTHERA.2011.05.048 [retrieved on 2011-05-16], WO-A2-2008/085074, WO-A1- 2008/136695
------	----------------------	---

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/>

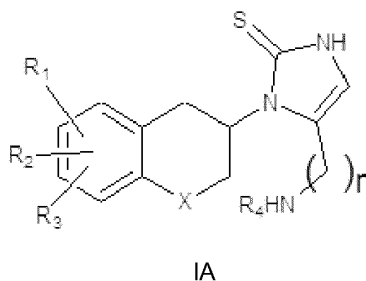
Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



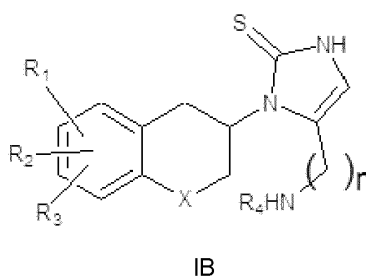
for anvendelse i behandling av pulmonal hypertensjon, hvori R_1 , R_2 og R_3 er den samme eller
 5 forskjellige og betegner hydrogen, halogener, en alkyl-, alkylaryl-, alkylloksy-, hydroksy-, nitro-,
 amino-, alkylkarbonylamino-, alkylamino- eller dialkylamino-gruppe; R_4 betegner hydrogen, alkyl, -
 alkylaryl eller-alkylheteroaryl; X betegner CH_2 , et oksygenatom eller svovelatom; n er 1, 2 eller 3,
 med den forutsetning at når n er 1, er X ikke CH_2 ; og de individuelle (R)- og (S)-enantiomerer eller
 blandinger av enantiomerer og farmasøytisk akseptable salter av samme, valgfritt i kombinasjon
 10 med minst én annen aktiv farmasøytisk bestanddel.

2. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsene med formel I har formelen IA



hvori R_1 , R_2 og R_3 er den samme eller forskjellige og betegner hydrogen, halogener, en alkyl-,
 alkylaryl-, alkylloksy-, hydroksy-, nitro-, amino-, alkylkarbonylamino-, alkylamino- eller dialkylamino-
 15 gruppe; R_4 betegner hydrogen, en alkyl- eller -alkylarylgruppe; X betegner CH_2 , et oksygenatom eller
 svovelatom; og n er 1, 2 eller 3, med den forutsetning at når n er 1, er X ikke CH_2 .

3. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsene med formel I har formelen IB



hvor R_1 , R_2 og R_3 er den samme eller forskjellige og betegner hydrogen, halogen, en alkyl-, nitro-, amino-, alkylkarbonylamino-, alkylamino- eller dialkylamino-gruppe; R_4 betegner -alkyl-aryl eller -alkyl-heteroaryl; X betegner CH_2 , et oksygenatom eller svovelatom; og n er 2 eller 3.

4. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, 2 eller 3, hvori X er O.

5 5. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori n er 2 eller 3.

6. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori minst én av R_1 , R_2 og R_3 er fluor.

7. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene foran, hvori forbindelsene med formel I er framskaffet som (R)- eller (S)-enantiomer.

10 8. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 7, hvori forbindelsene med formel I er framskaffet som (R)-enantiomer.

9. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsene med formel I er valgt fra:

(S)-5-(2-aminoetyl)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(S)-5-(2-aminoetyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

15 (R)-5-(2-aminoetyl)-1-kroman-3-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-hydroksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(8-hydroksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-metoksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(8-metoksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

20 (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-fluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(8-fluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,7-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(S)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

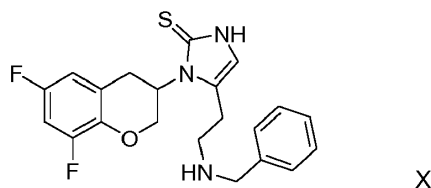
25 (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,7,8-trifluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-klor-8-metoksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-metoksy-8-klorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

(R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-nitrokroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;

- (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(8-nitrokroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-(2-aminoetyl)-1-[6-(acetylamino)kroman-3-yl]-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-aminometyl-1-kroman-3-yl-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-aminometyl-1-(6-hydroksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 5 (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-hydroksy-7-benzylkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-aminometyl-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-(3-aminopropyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (S)-5-(3-aminopropyl)-1-(5,7-difluor-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 10 (R,S)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-hydroksythiokroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R,S)-5-(2-aminoetyl)-1-(6-metoksythiokroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-(2-benzylaminoetyl)-1-(6-metoksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-(2-benzylaminoetyl)-1-(6-hydroksykroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-1-(6-hydroksykroman-3-yl)-5-(2-metylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 15 (R)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-5-(2-metylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-1-kroman-3-yl-5-(2-metylaminometyl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion;
 (R)-5-(2-(benzylamino)etyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1H-imidazol-2(3H)-thion; eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.
10. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 8, hvori forbindelsene med formel I er framskaffet i form
 20 av hydroklorid-saltet.
11. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsene med formel I er (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.
12. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 11, hvori forbindelsene med formel I er hydroklorid-saltet
 25 av (R)-5-(2-aminoetyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1,3-dihydroimidazol-2-thion.
13. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 3, hvori R₄ betegner -CH₂-aryl eller -CH₂-heteroaryl.
14. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 13, hvori R₄ er benzyl.
15. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsene med formel I har formelen X:



16. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 1 eller 3, hvori forbindelsene med formel I er (R)-5-(2-(benzylamino)etyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1H-imidazol-2(3H)-thion eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

17. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 15, hvori forbindelsene med formel I er (R)-5-(2-(benzylamino)etyl)-1-(6,8-difluorkroman-3-yl)-1H-imidazol-2(3H)-thion.

18. Forbindelse for anvendelse ifølge ett av kravene foran hvori nevnte minst én annen aktiv farmasøytisk bestanddel er én eller flere valgt fra den følgende listen: epoprostenol, iloprost, bosentan, ambrisentan, sitaxentan, sildenafil, tadalafil, amlodipin, felodipin, diltiazem, nifedipin, nikardipin-isosorbid-dinitrat, isosorbid-5-mononitrat, warfarin, kaptopril, enalapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, trandolapril, quinapril, ramipril, perindopril, zofenopril, cilazapril, imidapril, losartan, candesartan, olmesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan, valsartan, acetazolamid, diklorfenamid, methazolamid, furosemid, etakrynsyre, torasemid (torsemid), azosemid (axosemid), piretanid, tripamid, hydroklorthiazid, klorthiazid, bendroflumethiazid, metyklothiazid, polythiazid, triklormetiazid, klorthalidon, indapamid, metolazon, quinetazon, amilorid, triamteren, spironolakton, kanrenon, kaliumkanrennoat og eplerenon.

19. Forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme som definert i ett av kravene foran for anvendelse i behandling av lungeskade inkludert én eller flere av de følgende tilstandene med pustevansker, kortpustethet, utmattelse, svimmelhet, opphovning av anklene eller bena (ødem), blåaktige lepper og hud (cyanos), brystsmerte, høy puls og hjerteklapp valgfritt i kombinasjon med minst én annen aktiv farmasøytisk bestanddel.