



(12) Translation of  
European patent specification

(11) NO/EP 3660013 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

*C07D 413/14 (2006.01)*

*A61P 35/00 (2006.01)*

*A61K 31/506 (2006.01)*

*C07D 403/04 (2006.01)*

*A61P 3/00 (2006.01)*

*C07D 417/14 (2006.01)*

*A61P 9/00 (2006.01)*

*C07D 471/04 (2006.01)*

*A61P 15/00 (2006.01)*

*C07D 487/04 (2006.01)*

*A61P 25/00 (2006.01)*

*C07D 495/04 (2006.01)*

Norwegian Industrial Property Office

---

- (45) Translation Published 2022.06.07
- (80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2022.01.19
- (86) European Application Nr. 19208775.7
- (86) European Filing Date 2014.03.14
- (87) The European Application's Publication Date 2020.06.03
- (30) Priority 2013.03.15, US, 201361790637 P  
2013.12.11, US, 201361914915 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
- (62) Divided application EP2970243, 2014.03.14
- (73) Proprietor Cycleron Therapeutics, Inc., 245 First Street Riverview II, 18th Floor, Cambridge, MA 02142, USA
- (72) Inventor NAKAI, Takashi, 7 Gardner Street, Newton, MA 02458, USA  
MOORE, Joel, 4 Cherry Street, Lexington, MA 02421, USA  
PERL, Nicholas Robert, 7 Gibbens Street, Somerville, MA 02143, USA  
IYENGAR, Rajesh R., 23 Stratford Road, West Newton, MA 02465, USA  
MERMERIAN, Ara, 18 Island Hill Avenue, Unit 212, Melrose, MA 02176, USA  
IM, G-Yoon Jamie, 931 Massachusetts Avenue, Apt. 604, Cambridge, MA 02139, USA  
LEE, Thomas Wai-Ho, 665 Lowell Street, Unit 60, Lexington, MA 02420, USA  
HUDSON, Colleen, 146 Clifton St. 7, Malden, MA 02148, USA  
RENNIE, Glen Robert, 46 Elmwood St. 2, Somerville, MA 02144, USA  
JIA, James, 4 Jeanette Avenue, Apt. 3, Belmont, MA 02478, USA  
RENHOWE, Paul Allen, 19 Sky View Road, Sudbury, MA 01776, USA  
BARDEN, Timothy Claude, c/o Cycleron Therapeutics, Inc.301 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA  
YU, Xiang Y, 2 Whispering Way, Acton, MA 01720, USA  
SHEPPECK, James Edward, 356 Crittenden Dr., Newtown, PA 18940, USA  
IYER, Karthik, c/o Cycleron Thrapeutics, Inc.301 Binney Street, Cambridge, MA 02142, USA  
JUNG, Joon, 111 Wendell Road, Newton, MA 02459, USA  
MILNE, George Todd, 169 Mason Terrace, Brookline, MA 02446, USA  
LONG, Kimberly Kafadar, 2 Jamaica Place, Unit 2, Boston, MA 02130, USA  
CURRIE, Mark G., 197 8th Street, Boston, MA 02129, USA

(74) Agent or Attorney                      BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

---

(54) Title                      **SGC STIMULATORS**

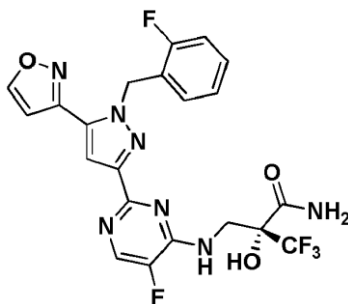
(56) References

Cited:                      WO-A1-2012/003405  
                                 WO-A1-2013/101830

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 representert av følgende strukturformel:



- 5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
2. Farmasøytisk sammensetning omfattende forbindelsen ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og én eller flere eksipienser.
- 10 3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen av en sykdom, helsetilstand eller lidelse valgt fra gruppen som består av:
- (1) en perifer, lunge-, lever-, nyre-, hjerte- eller cerebral vaskulær/endotel lidelse/tilstand eller sykdom ellers relatert til sirkulasjon valgt fra gruppen som består av:
- lidelser relatert til høyt blodtrykk og redusert koronar blodstrømning; økt akutt og kronisk
  - 15 koronart blodtrykk; arteriell hypertensjon, vaskulær lidelse som følge av hjerte- og nyrekomplikasjoner, hjertesykdom, hjerneslag, cerebral iskemi eller nyresvikt; resistent hypertensjon; diabetisk hypertensjon, kongestiv hjertesvikt; diastolisk eller systolisk dysfunksjon; koronar insuffisiens; arytmier; reduksjon av ventrikulær forbelastning; hjertehypertrofi; hjertesvikt/kardiorenalt syndrom; portal hypertensjon; endotel dysfunksjon
  - 20 eller skade;
  - tromboemboliske lidelser og iskemier; hjerteinfarkt; hjerneslag; forbigående iskemiske angrep (TIA-er); obstruktiv tromboanginitt; stabil eller ustabil angina pectoris; koronare spasmer; varierende angina; Prinzmetals angina; restenose som følge av trombolyseterapier; trombogene lidelser;
  - 25 • Alzheimers sykdom; Parkinsons sykdom; demens; vaskulær kognitiv svikt; cerebral vasospasme; traumatisk hjerneskade;
  - perifer arteriell sykdom; perifer okklusiv arteriell sykdom; perifer vaskulær sykdom; hypertonier; Raynauds syndrom eller fenomen; kritisk iskemi i lemmer; vaskulitt; perifer

emboli; tilbakevendende halting; vaso-okklusiv krise; Duchenes muskeldystrofi; Beckers muskeldystrofi; mikrosirkulasjonsavvik; problemer med vaskulær lekkasje eller permeabilitet;

- sjokk; sepsis; kardiogent sjokk; kontroll av leukocyttaktivering; inhibering eller modulering av blodplateaggregering;

- 5
  - lunge-/luftveistilstander; pulmonal hypertensjon; pulmonal arteriell hypertensjon og assosiert pulmonal vaskulær remodelering; lokalisert trombose og hypertrofi på høyre hjerteside; pulmonal hypertoni; primær pulmonal hypertensjon; sekundær pulmonal hypertensjon; familiær pulmonal hypertensjon; sporadisk pulmonal hypertensjon, pre-kapillær pulmonal hypertensjon; idiopatisk pulmonal hypertensjon; trombotisk pulmonal arteriopati; pleksogen
- 10
  - pulmonal arteriopati; cystisk fibrose; bronkokonstriksjon eller pulmonal bronkokonstriksjon; akutt lungesviktsyndrom; lungefibrose; lungetransplantasjon;
  - pulmonal hypertensjon assosiert med eller relatert til venstre ventrikkeldysfunksjon, hypoksemi, hypertensjoner av WHO-grupper I, II, III, IV og V, mitralklaffsykdom, konstriktiv perikarditt, aortastenose, kardiomyopati, mediastinal fibrose, lungefibrose, anomal pulmonal
- 15
  - venøs drenasje, pulmonal veneokklusiv sykdom, pulmonal vaskulitt, vaskulær kollagensykdom, medfødt hjertesykdom, pulmonal venøs hypertensjon, interstitiell lungesykdom, søvnlidelsespustevansker, søvnapné, alveolære hypoventilasjonslidelser, kronisk eksponering for stor høyde, neonatal lungesykdom, alveolær kapillær dysplasi, sigdcellesykdom;
  - koagulasjonslidelser; kronisk tromboemboli, lungeemboli som følge av svulst, parasitter eller
- 20
  - fremmedlegemer, bindevevssykdom, lupus, schistosomiasis, sarkoidose, kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, emfysem, kronisk bronkitt, pulmonal kapillær hemangiomatose; histiocytose X, lymfangiomatose og komprimerte lungekar som følge av adenopati, svulst eller fibroserende mediastinit;
  - arterosklerotiske sykdommer eller tilstander; aterosklerose; aterosklerose assosiert med
- 25
  - endotel skade, blodplate- og monocytadhesjon og aggregering, glattmuskelproliferasjon og migrasjon; restenose; restenose utviklet etter trombolyseterapier, perkutane transluminale angioplastier (PTA-er), perkutane transluminale koronarangioplastier (PTCA-er) og bypass; betennelse;
  - kardiovaskulær sykdom assosiert med metabolsk syndrom, fedme, dyslipidemi, diabetes, høyt
- 30
  - blodtrykk; lipidrelaterte lidelser slik som dyslipidemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, sitosterolemi, fettleversykdom og hepatitt; preeklamsi; progresjon av polycystisk nyresykdom; akkumulering av subkutan fett;

- levercirrhose; levercirrhose assosiert med kronisk leversykdom; hepatisk fibrose, hepatisk stellatcelleaktivering, hepatisk fibrøst kollagen; total akkumulering av kollagen; leversykdom av nekroinflammatorisk og/eller av immunologisk opprinnelse;
  - lidelser i det urogenitale systemet; nyrefibrose; nyresvikt som følge av kroniske
- 5 nyresykdommer eller insuffisiens; nyresvikt som følge av akkumulering/avleiring og vevsskade, progressiv sklerose og glomerulonefritt; prostatahypertrofi;
- systemisk sklerose;
  - interstitiell hjertefibrose; hjerteremodellering og fibrose; hjertehypertrofi;
- 10 (2) iskemi, reperfusjonsskade; iskemi/reperfusjon assosiert med organtransplantasjon, lungetransplantasjon, lungetransplantasjon eller hjertetransplantasjon; konservering av blodsubstituenten hos traumepasienter;
- (3) seksuelle, gynekologiske og urologiske lidelser valgt fra erektil dysfunksjon; impotens; for tidlig utløsning; kvinnelig seksuell dysfunksjon; kvinnelig seksuell opphisselsesdysfunksjon; hypoaktiv seksuell opphisselseslidelse; vaginal atrofi; dyspareuni; atrofisk vaginitt; godartet
- 15 prostatahyperplasi (BPH) eller hypertrofi eller forstørrelse; obstruksjon av blæreutløp; blæresmertesyndrom (BPS); interstitiell cystitt (IC); overaktiv blære, nevrogen blære og inkontinens; diabetisk nefropati;
- (4) øyesykdommer eller -lidelser valgt fra glaukom, retinopati, diabetisk retinopati, blefaritt, tørre øyne-syndrom, Sjögrens syndrom;
- 20 (5) hørselssykdommer eller -lidelser valgt fra hørselshemning; delvis eller totalt hørselstap; delvis eller total døvhets; tinnitus; støyindusert hørselstap;
- (6) topiske eller hudlidelser eller -tilstander valgt fra dermal fibrose, sklerodermi, hudfibrose;
- (7) sårheling; sårheling hos diabetikere; forbedring av mikrovaskulær perfusjon; forbedring av mikrovaskulær perfusjon etter skade, for å motvirke den inflammatoriske responsen i
- 25 perioperativ behandling; analfissurer; diabetessår; og
- (8) andre sykdommer eller tilstander valgt fra kreftmetastaser; osteoporose, gastroparese; funksjonell dyspepsi; diabetiske komplikasjoner; sykdommer assosiert med endotel dysfunksjon; og nevrologiske lidelser assosiert med redusert nitrogenoksidproduksjon.
- 30 4. Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en perifer, pulmonal, lever-, nyre-, hjerte- eller cerebral vaskulær/endotel lidelse eller tilstand, eller en sykdom på annen måte relatert til sirkulasjon.

- 5      **5.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er valgt fra iskemi, reperfusjonsskade, iskemi/reperfusjon assosiert med organtransplantasjon, lungetransplantasjon, lungetransplantasjon eller hjertetransplantasjon, og konservering av blodsubstituerter hos traumepasienter.
- 10      **6.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en seksuell, gynekologisk eller urologisk lidelse av tilstand valgt fra erektil dysfunksjon; impotens; for tidlig utløsning; kvinnelig seksuell dysfunksjon; kvinnelig seksuell opphisselsesdysfunksjon; hypoaktiv seksuell opphisselseslidelse; vaginal atrofi, dyspareunia, atrofisk vaginitt; godartet prostatahyperplasi (BPH) eller hypertrofi eller forstørrelse; obstruksjon av blæreutløp; blæresmertesyndrom (BPS); interstitiell cystitt (IC); overaktiv blære, nevrogen blære og inkontinens; og diabetisk nefropati.
- 15      **7.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en okulær sykdom eller lidelse valgt fra glaukom, retinopati, diabetisk retinopati, blefaritt, tørre øyne-syndrom og Sjögrens syndrom.
- 20      **8.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en hørselssykdom eller -lidelse valgt fra hørselshemning, delvis eller totalt hørselstap; delvis eller total dövhet; tinnitus; og støyindusert hørselstap.
- 25      **9.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en topisk eller hudlidelse eller -tilstand valgt fra dermal fibrose, sklerodermi og hudfibrose.
- 30      **10.**      Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori behandlingen involverer sårheling; sårheling hos diabetikere; forbedring av mikrovaskulær perfusjon; forbedring av mikrovaskulære perfusjonsproblemer etter skade; behandling av analfissurer; og behandling av diabetessår.

**11.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er valgt fra kreftmetastaser; osteoporose; gastroparese; funksjonell dyspepsi; diabeteskomplikasjoner; sykdommer assosiert med endotel dysfunksjon; og nevrologiske lidelser assosiert med redusert nitrogenoksidproduksjon.

5

**12.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sykdommen, helsetilstanden eller lidelsen er en sigdcellesykdom.

**13.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sigdcellesykdommen er sigdcelleanemi.

10

**14.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori sigdcellesykdommen er pulmonal hypertensjon relatert til sigdcellesykdom.

**15.** Forbindelsen eller det farmasøytisk akseptable saltet for anvendelse ifølge krav 3, hvori forbindelsen anvendes i kombinasjon med ett eller flere ytterligere terapeutiske midler, eventuelt,

15

(i) velges det ene eller flere ytterligere terapeutiske midlene fra NO-donorer, inhibitorer av cGMP-nedbrytning, kortikosteroider, kosttilskudd, ikke-steroid anti-astmatika, ikke-steroid anti-inflammatoriske midler, syklooksygenase-2-inhibitorer, opioidanalgetika og hydroksyurea;

20

(ii) velges det ene eller de flere ytterligere terapeutiske midlene fra terbutalin, metaproterenol, fenoterol, isoetarin, albuterol, salmeterol, bitolterol, pirbuterol, salmeterol og flutikason, formoterol og budesonid, teofyllin, kromolyn, kromolynnatrium, nedokromil, atropin, ipratropium, ipratropiumbromid og zileuton;

25

(iii) velges det ene eller flere ytterligere terapeutiske midlene fra et ikke-steroidalt antiinflammatorisk middel, syklooksygenase-2-inhibitor eller et opioidanalgetikum valgt fra alminoprofen, benoksaprofen, bukloksinsyre, karprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproksen, oksaprozin, pirprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofensyre, tioksaprofen, indometacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fenklozinsyre, fentiazac, furofenak, ibufenak, isoksepak, okspinak, sulindak, tiopinak, tolmetin, zidometacin, zomepirac, flufenaminsyre, meklofenaminsyre, mefenaminsyre, nifluminsyre, tolfenaminsyre, diflunisal, oksikamer, isoksikam, piroksikam, sudoksikam, tenoksikan, salisylater, acetylsalisylsyre, sulfasalazin,

30

apazon, bezpiperylon, feprazon, mofebutazon, oksyfenbutazon, fenylbutazon, celekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib, parekoksib, lumirakoksib, kodein, fentanyl, hydromorfon, levorfanol, meperidin, metadon, morfin, oksykodon, oksymorfon, propoksyfen, buprenorfin, butorfanol, dezocin, nalbufin og pentazocin; eller

- 5 (iv) velges det ene eller de flere ytterligere terapeutiske midlene fra et kosttilskudd valgt fra folsyre, niacin, arginin og L-argininaspartat.