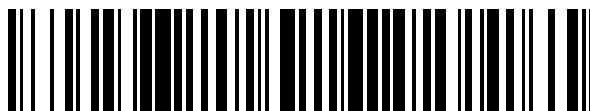


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 025**

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)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2013 PCT/PT2013/000065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14077715**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2013 E 13803292 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2919780**

54 Título: **Derivados de 1,3-dihidroimidazol-2-tiona para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar y lesión pulmonar**

30 Prioridad:

14.11.2012 US 201261726119 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.12.2018

73 Titular/es:

**BIAL - PORTELA & CA., S.A. (100.0%)
Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**SOARES DA SILVA, PATRÍCIO MANUEL VIEIRA
ARAÚJO y
BONIFÁCIO, MARIA JOÃO MACEDO DA SILVA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

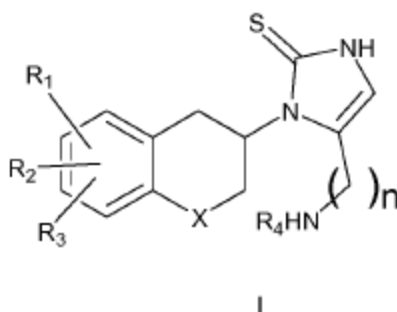
ES 2 693 025 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

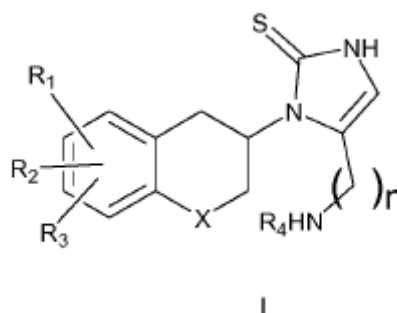
Derivados de 1,3-dihidroimidazol-2-tiona para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar y lesión pulmonar

5 La presente invención se refiere a nuevas aplicaciones terapéuticas que implican la siguiente clase de compuestos de fórmula I:



10 en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilarilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa hidrógeno, alquilo, -alquilarilo o -alquilheteroarilo; X significa CH₂, átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando n es 1, X no sea CH₂; y los enantiómeros (R) y (S) individuales o mezclas de enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



15 para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilarilo, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa hidrógeno, alquilo, -alquilarilo o alquilheteroarilo; X significa CH₂, átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando n es 1, X no sea CH₂; y el compuesto de fórmula I incluye sus enantiómeros (R) y (S) individuales o mezclas de enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. El compuesto de fórmula I se puede usar solo o en combinación con otro ingrediente farmacéutico activo.

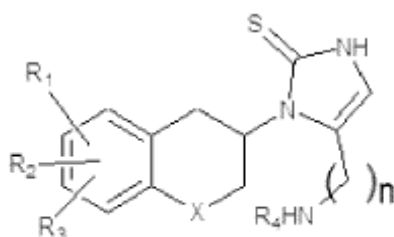
20 En una realización, X es O.

En otra realización, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor. Preferiblemente, al menos dos de R₁, R₂ y R₃ son flúor y el otro es hidrógeno.

25 A menos que se indique lo contrario, en esta memoria descriptiva el término alquilo (ya sea que se use solo o en combinación con otras unidades estructurales) significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen desde uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas por grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxycarbonilo o hidroxycarbonilo; el término arilo (ya sea usado solo o en combinación con otras unidades estructurales) significa un grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; y el término heteroarilo significa grupo heteroaromático, en el que los heteroátomos se seleccionan de O, N o S. Además, los términos "alcoxi" y "alquilo" son intercambiables, a menos que se indique lo contrario.

Preferiblemente, el grupo heteroarilo está representado por un sistema de anillo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido de hasta 10 átomos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O S. Adecuadamente, el heteroarilo es un grupo heterofenilo, y el heterofenilo incluye desde 1 a 4 heteroátomos, siendo el o cada heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S. Adecuadamente, el heteroarilo es un grupo heteronaftilo, y el heteronaftilo incluye desde 1 a 4 heteroátomos, el o cada heteroátomo siendo seleccionado independientemente de O, N o S. Ejemplos de heterociclos aromáticos preferidos de hasta 10 átomos incluyen, pero no se limitan a, benzimidazol, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, cinolina, furano, imidazol, indol, indazol, isoindol, isoquinolina, isoxazol, isotiazol, oxazol, oxadiazol, oxatiazol, oxatiazolidina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, ftalazina, pteridina, purina, pirina, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, quinolina, quinoxalina, quinazolina, tetrazol, tiofeno, tiadiazol, tiazol, tiopirano, triazina y triazol en todas sus configuraciones isómeras. Estos heterociclos pueden estar no sustituidos. Alternativamente, estos heterociclos pueden estar sustituidos una o varias veces con alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, COOH, SO₃H, CONH₂, SO₂NH₂, CONH₂, SO₂NH₂ tiol, hidroxilo, nitro, ciano, flúor, cloro, bromo, yodo, CF₃ o OCF₃.

En una realización, el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IA,



IA

en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilarilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo; X significa CH₂, átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando n es 1, X no sea CH₂. De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IA para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), en el que el compuesto de fórmula IA incluye su enantiómero (R) o (S), o una mezcla de enantiómeros (R) y (S), y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

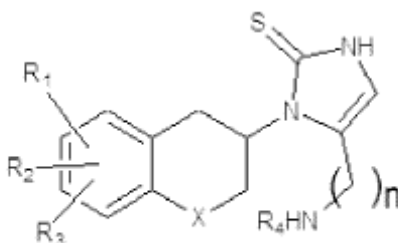
En una realización, X es O.

En una realización, n es 2 o 3.

En otra realización, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es flúor.

En una realización, el compuesto de fórmula IA es (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (compuesto A) opcionalmente en forma de sal. El compuesto A es adecuadamente clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

En una realización, el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IB



IB

en la que R₁, R₂ y R₃ son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupo alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R₄ significa -alquil-arilo o -alquil-heteroarilo; X significa CH₂, átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 2 o 3. De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IB para usar en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH), en el que el compuesto de fórmula IA incluye su enantiómero (R) o (S), o una mezcla del enantiómero (R) y (S), y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización preferida, n es 2.

En una realización preferida adicional, X es O.

Preferiblemente, R₄ significa -CH₂-arilo o -CH₂-heteroarilo.

En una realización, el grupo arilo de R₄ no está sustituido.

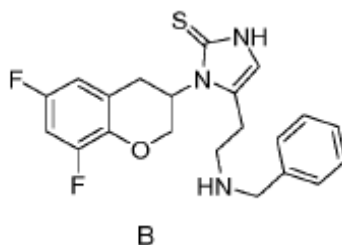
5 El grupo arilo de R₄ puede ser preferiblemente fenilo.

De manera deseable, uno de R₁, R₂ y R₃ es hidrógeno, y los otros son flúor.

El compuesto de fórmula I se puede proporcionar como el enantiómero (R) o (S), o como una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) en cualquier proporción, incluyendo el racemato. El compuesto de fórmula IA y de fórmula IB consiste más preferiblemente en el enantiómero (R).

10 El compuesto se puede proporcionar adecuadamente en forma de la sal clorhidrato. Sin embargo, dado el grupo amino alifático secundario, será obvio para el técnico experto que se pueden preparar otras sales ácidas y que están dentro del alcance de la invención reivindicada.

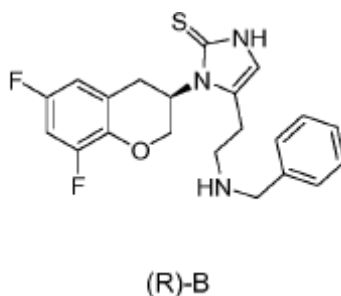
En una realización, el compuesto de fórmula IB tiene la fórmula B:



15 De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula B para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (PAH), en el que el compuesto de fórmula B incluye su enantiómero (R) o (S), una mezcla de sus enantiómeros (R) y (S) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El compuesto de fórmula B se puede proporcionar como el enantiómero (R) o (S), o como una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) en cualquier proporción, incluido el racemato. Preferiblemente, el compuesto de fórmula B se proporciona como el enantiómero R, (R)-B (compuesto B):

20



El compuesto de fórmula B (o (R)-B) se proporciona adecuadamente como la sal de clorhidrato. Sin embargo, dado el grupo amino alifático secundario, será obvio para el técnico experto que se pueden preparar otras sales ácidas y que están dentro del alcance de la invención reivindicada.

25 Se apreciará que el término "compuestos de fórmula I", como se usa en este documento, abarca los compuestos de fórmula I, IA, IB, B and (R)-B, y el compuesto A.

Los compuestos particulares de fórmula I para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar incluyen:

(S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;

(S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;

30 (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;

- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 5 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 10 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 15 (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 20 (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 25 (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
 (R)-1-croman-3-il-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; o
 (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona.
- 30 Los compuestos anteriores se pueden proporcionar adecuadamente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, preferiblemente la sal de hidrocioruro.

En una realización, se proporciona (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo general la sal de clorhidrato, para su uso en el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar. Preferiblemente, se proporciona la sal de clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-

2-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, como se describe a continuación.

5 En una realización, se proporciona (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por lo general la sal de clorhidrato, para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Preferiblemente, se proporciona (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato) para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, como se describe a continuación.

La preparación de compuestos de fórmula I se describe en los documentos WO2004/033447 y WO2008/136695.

15 Se hace referencia a las "Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension" (European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537) para obtener detalles sobre la definición, clasificación y patología y características patobiológicas de la PAH.

Por lo general, la hipertensión pulmonar es un grupo de enfermedades caracterizadas por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a un fallo del ventrículo derecho y muerte prematura. Se puede definir por una media presión de la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo.

20 La PAH se ha clasificado clínicamente en 5 grupos, según la causa de la enfermedad, y los síntomas pueden diferir, según el "grupo" que causó la enfermedad. Sin embargo, los síntomas "comunes" son los siguientes:

- Dificultad para respirar o falta de aliento (síntoma principal)
- Fatiga
- Mareos
- 25 • Hinchazón en los tobillos o piernas (edema)
- Labios y piel azulados (cianosis).
- Dolor de pecho
- Pulso acelerado y palpitaciones.

30 Una clasificación clínica de PAH ha sido realizada e informada por Simonneau G et al in "Updated clinical classification of pulmonary hypertension", J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-S54. La PAH se clasificó de la siguiente manera:

Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar (PAH):

1.1 Idiopática

1.2 Heredable

35 1.2.1 Receptor de proteína morfogenética ósea tipo II (BMP2)

1.2.2 Quinasa similar al receptor de activina 1 (ALK1), endoglinina (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)

1.2.3 Desconocido

1.3 Fármacos y toxinas inducidas.

40 1.4 Asociado con (PAH asociada, APAH)

1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo

1.4.2 Infección por HIV

1.4.3 Hipertensión portal

1.4.4 Cardiopatía congénita

1.4.5 Esquistosomiasis

1.4.6 Anemia hemolítica crónica

5 1.5 Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

La WHO también ha proporcionado la siguiente clasificación de evaluación funcional:

Clase funcional	Perfil sintomático
I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitación resultante de la actividad física. La actividad física normal no causa disnea o fatiga, dolor en el pecho o cerca del síncope
II	Pacientes con hipertensión pulmonar que producen una ligera limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. La actividad física normal provoca una disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o cerca del síncope
III	Pacientes con hipertensión pulmonar que producen una marcada limitación de la actividad física. Se sienten cómodos en reposo. La actividad menos que común causa una disnea o fatiga indebidas, dolor en el pecho o cerca del síncope
IV	Pacientes con hipertensión pulmonar que no pueden realizar ninguna actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Incluso puede haber disnea y/o fatiga en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), ya sea solo o en combinación con uno o más otros ingredientes farmacéuticos activos (APIs), para usar en el tratamiento de una o más de las clases anteriores de PAH. La PAH se puede caracterizar por una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo.

15 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), ya sea solo o en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticos activos, para usar en el tratamiento de una o más de las clases anteriores de PAH. La PAH se puede caracterizar por una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo.

20 Como se usa en este documento, el término tratamiento y variaciones tales como "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un animal humano o no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una condición existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos. El tratamiento también puede implicar curar, aliviar o prevenir los síntomas asociados con el trastorno en lugar de actuar sobre la causa subyacente del trastorno. El tratamiento con un compuesto de fórmula I en combinación con una de las otras clases de compuestos incluye la administración simultánea y secuencial de los dos o más fármacos.

25 Los efectos terapéuticos beneficiosos esperados de los compuestos de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato) en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar se han descrito anteriormente. Se apreciará que los compuestos de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato) también puede mostrar efectos terapéuticos beneficiosos en el tratamiento de afecciones asociadas con PAH, por ejemplo, afecciones que muestran lesión pulmonar. Tales afecciones incluyen dificultad para respirar, falta de respiración, fatiga, mareos, hinchazón de los tobillos o piernas (edema), labios y piel azulados (cianosis), dolor de pecho, pulso acelerado y palpitaciones. Tratamiento de tales afecciones con compuestos de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

- forma otro aspecto de la presente invención. De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de lesión pulmonar. Adecuadamente, la presente invención proporciona un compuesto
- 5 de fórmula I en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de una o más de las siguientes afecciones: dificultad para respirar, falta de respiración, fatiga, mareos, hinchazón de los tobillos o piernas (edema), labios y piel azulados (cianosis), dolor de pecho, pulso acelerado y palpitaciones.
- 10 Se pueden realizar ensayos clínicos para demostrar la eficacia terapéutica de un compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), ya sea solo o en combinación con uno o más otros ingredientes farmacéuticos activos, en el tratamiento de la PAH. Preferiblemente, el ensayo clínico es un ensayo controlado aleatorio; adecuadamente el juicio es un ensayo doble ciego.
- 15 El compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuadamente para el uso como se describe anteriormente, se puede formular en una composición farmacéutica, opcionalmente en combinación con otra API tal como la que se detalla a continuación.
- 20 Para la preparación de composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), portadores inertes farmacéuticamente aceptables se mezclan con los compuestos activos. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes,
- 25 lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes de desintegración de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.
- Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, composición envasada, el paquete que contiene cantidades discretas de la composición, tales como comprimidos, cápsulas y polvos empacados en viales o ampollas. Las dosis pueden variar dependiendo del requerimiento del paciente, la
- 30 gravedad de la enfermedad y el compuesto particular que se está empleando. Por conveniencia, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante todo el día. Se espera que una o dos veces al día la administración sea la más apropiada.
- Cuando el compuesto de fórmula I está en forma del compuesto B ((R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona), la dosis del compuesto B está en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, por lo general aproximadamente 30 mg/día. Preferiblemente, el compuesto B está en forma de una dosis diaria única. En este documento se divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto B en la cantidad descrita
- 35 anteriormente para su uso en el tratamiento de PAH. La PAH se puede caracterizar por una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo.
- 40 La composición puede comprender además otro ingrediente farmacéutico activo. Los ingredientes activos apropiados se describen en los documentos WO2007/081232 y WO2008/136695.
- 45 El compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se pueden usar junto con otro ingrediente farmacéutico activo, esto es, con una o más clases de compuestos. El compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se pueden usar en administración simultánea o secuencial. Para la administración simultánea del compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se pueden incorporar en la misma composición que un composición de dosis fija, como se indicó anteriormente, o se puede administrar como dos composiciones separadas. Los ingredientes activos apropiados se describen en los documentos WO2007/081232 y WO2008/136695.
- 50 Por lo general, el otro ingrediente activo se selecciona de una o más de las siguientes clases: diuréticos; antagonistas betaadrenérgicos; agonistas alfa2-adrenérgicos; antagonistas alfa1-adrenérgicos; antagonistas duales beta y alfa-adrenérgicos; bloqueadores de los canales de calcio; activadores del canal de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de la ACE; antagonistas del receptor de angiotensina (por ejemplo, AT1); inhibidores de la renina; reductores de lípidos, inhibidores de la vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina/inhibidores del receptor
- 55

de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas contra la angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de la fosfodiesterasa; glucósidos cardíacos; antagonistas de la serotonina; agentes que actúan en el CNS; sensibilizantes de calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de la vasopresina; antagonistas del receptor de adenosina A1; agonistas del péptido natriurético auricular (ANP); agentes quelantes; receptor del factor liberador de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar al glucagón; inhibidores de sodio, potasio ATPasa; interruptores de enlace cruzado de productos finales de glicosilación avanzada (AGE); inhibidores mixtos de la neprilisina/enzima convertidora de endotelina (NEP/ECE); agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (por ejemplo, alprazolam); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de la miosina cardíaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción endotelial óxido nítrico sintasa (ENOS); e inhibidores de endopeptidasa neutros tales como tiorfano, en particular antagonistas de los receptores de angiotensina, inhibidores de fosfodiesterasa e inhibidores del receptor de endotelina.

La invención también contempla el uso de nepicastat con las clases de los compuestos descritos anteriormente.

El otro ingrediente activo se puede seleccionar de uno o más de los siguientes: epoprostenol (por ejemplo, inyectado continuamente a través de un catéter intravenoso (IV)), iloprost (por ejemplo inhalado), bosentán, ambrisentan, sitaxentan, sildenafil, tadalafil, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina dinitrato de isosorbida, isosorbida-5-mononitrato, warfarina, captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, trandolapril, quinapril, ramipril, perindopril, zofenopril, cilazapril, imidapril, losartan, candersartan, olmesartan, irbesartan, eprosartan, telmisartan, valsartan, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, furosemida, ácido etacrínico, torasemida (torsemida), azosemida (axosemida), piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, amilorida, triamterono, espirolactona, canrenona, canrenoato de potasio y eplerenona. Adecuadamente, uno de los otros ingredientes activos anteriores se combina con el compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato).

Otras APIs usadas en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar también se pueden combinar con el compuesto de fórmula I.

En una realización, el compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se usa en combinación con un antagonista de la endotelina. Adecuadamente, el antagonista de endotelina es bosentán, sitaxentan o ambrisentan.

En una realización, el compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se usa en combinación con un análogo de la prostaciclina. Adecuadamente, el análogo de la prostaciclina se selecciona de epoprostenol (por ejemplo, inyectado continuamente a través de un catéter intravenoso (IV)), iloprost (por ejemplo, inhalado), treprostnil y beraprost.

En una realización, el compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se usa en combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Adecuadamente, el inhibidor de PDE-5 se selecciona de sildenafil y tadalafil.

En una realización, el compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (clorhidrato), se usa en combinación con un bloqueador de los canales de calcio (CCB). Adecuadamente, el CCB se selecciona de nifedipina, diltiazem, amlodipina y felodipina.

En este documento se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente y un antagonista de endotelina. Adecuadamente, el antagonista de endotelina es bosentán. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

En este documento se divulga una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IA o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente y un antagonista de endotelina. Preferiblemente, la combinación comprende clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona y un antagonista de endotelina. Más preferiblemente, la combinación comprende clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona y bosentán. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

En este documento se divulga una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IB o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente y un antagonista de endotelina.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula IB es un compuesto de fórmula (R)-B. Más preferiblemente, la combinación comprende (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona y un antagonista de endotelina. Más preferiblemente, la combinación comprende (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona y bosentán. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende la combinación del compuesto de fórmula I y el otro ingrediente farmacéutico activo está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, composición envasada, el paquete que contiene cantidades discretas de la composición, tales como comprimidos, cápsulas y polvos empacados en viales o ampollas. Preferiblemente, el compuesto de fórmula I en combinación con el otro ingrediente farmacéutico activo está en forma de una única dosis diaria, esto es, una forma de dosificación unitaria que se administra una vez al día.

Cuando el compuesto de fórmula IB está en forma del compuesto B ((R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona), la dosis del compuesto B puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 mg/día a aproximadamente 45 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 35 mg/día, por lo general aproximadamente 30 mg/día. Cuando el compuesto B se combina con bosentán, el bosentán puede estar en el intervalo de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 75 mg/día a aproximadamente 325 mg/día.

La dosis de bosentán en la composición farmacéutica que comprende una combinación del compuesto B y bosentán puede estar en el intervalo de aproximadamente 80 mg/día a aproximadamente 120 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 90 mg/día a aproximadamente 110 mg/día por lo general aproximadamente 100 mg/día. De este modo, las dosis del compuesto B y bosentán pueden ser: compuesto B en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día; y bosentán en el intervalo de aproximadamente 80 mg/día a aproximadamente 120 mg/día.

La dosis de bosentán en la composición farmacéutica que comprende una combinación del compuesto B y bosentán puede estar en el intervalo de aproximadamente 280 mg/día a aproximadamente 320 mg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 290 mg/día a aproximadamente 310 mg/día por lo general alrededor de 300 mg/día. De este modo, las dosis del compuesto B y bosentán pueden ser: compuesto B en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 50 mg/día; y bosentán en el intervalo de aproximadamente 280 mg/día a aproximadamente 320 mg/día.

Preferiblemente, el compuesto B y el bosentán están en forma de una única dosis diaria. En este documento se divulga una composición farmacéutica que comprende el compuesto B y bosentán en las cantidades descritas anteriormente para su uso en el tratamiento de PAH. La PAH se puede caracterizar por una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo.

En este documento se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en particular, (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona o (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente e inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Adecuadamente, el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) es sildenafil. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

En este documento se divulga una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IA o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente y un antagonista de endotelina. Preferiblemente, la combinación comprende clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona e inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Más preferiblemente, la combinación comprende clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona y sildenafil. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

En este documento se divulga una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IB o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describe anteriormente y un antagonista de endotelina. Preferiblemente, el compuesto de fórmula IB es un compuesto de fórmula (R)-B. Más preferiblemente, la combinación comprende (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Más preferiblemente, la combinación (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-iona y sildenafil. La combinación farmacéutica también puede incluir uno o más portadores inertes farmacéuticamente aceptables.

Se hace referencia ahora a las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 representa un esquema del estudio descrito a continuación.

Figura 2 - Curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer desde el día de la administración de MCT a partir de un n = 20 inicial de ratas en cada grupo de animales.

Figura 3 - Curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer desde el día de la administración de MCT a partir de un n = 20 inicial de ratas en cada grupo de animales, excepto el MCT + Bos300 (n = 10).

5
10
Figura 4: Proporciones entre el peso del corazón y el peso corporal (BW) (Figura 4a) y el índice de Fulton (RV/LF + S) (Figura 4b) de ratas tratadas con MCT (●), MCT + Bos300 (■), MCT + Bos100 (▲), MCT + Compuesto B (▼), MCT + Compuesto B + Bos100 (◆), SIMULADO (○) y SIMULADO + Compuesto B (□) a los 28 días después de la administración de MCT o vehículo (Simulado). Los datos representan las medias ± sem de n = 4-14. Significativamente diferente de MCT (* P <0,05) o de Simulado y Simulado + Compuesto B (# P <0,05).

15
Figura 5 - Proporciones entre el ventrículo derecho (RV) (Figura 5a) y el ventrículo izquierdo más peso del septum (LV/S) sobre el peso corporal (BW) (Figura 5b) de ratas tratadas con MCT (●), MCT + Bos300 (■), MCT + Bos100 (▲), MCT + Compuesto B (▼), MCT + Compuesto B + Bos100 (◆), SIMULADO (○) y SIMULADO + Compuesto B (□) a los 28 días después de la administración de MCT o vehículo (Simulado). Los datos representan las medias ± sem de n = 4-14. Significativamente diferente de MCT (* P <0,05) o de Simulado y Simulado + Compuesto B (# P <0,05).

MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

Estudios *in vivo*

20 Uno de los modelos animales más utilizados es el modelo de lesión pulmonar monocrotalina (MCT) de la hipertensión arterial pulmonar. La administración de MCT, que se metaboliza en el hígado al metabolito reactivo dehidromonocrotalina, produce un síndrome caracterizado por lesión pulmonar aguda, fibrosis pulmonar intersticial, arteritis pulmonar necrotizante, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha (RV), miocarditis y enfermedad venooclusiva hepática.

Procedimiento experimental

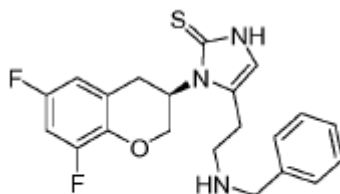
25 El modelo de lesión pulmonar por monocrotalina (MCT) de la hipertensión arterial pulmonar establecido

30 El protocolo para usar es uno estándar (Curr. Protoc. Pharmacol. 46:5.56.1-5.56.11(2009) John Wiley & Sons Inc). A ratas, de 6-7 semanas de edad (150-200 g) se les administra MCT 60 mg/kg por vía subcutánea, y la patología generalmente se desarrolla en el transcurso de las primeras 3 a 4 semanas con los animales que mueren dentro de las próximas 2 semanas (5ª a 6ª semana). Se cree que una disminución del 50 % en el consumo de alimentos y agua es indicativo de un estado patológico lo suficientemente grave como para realizar ensayos.

Diseño experimental

Se llevaron a cabo dos estudios por separado y se realizó un análisis combinado en los dos estudios. Cada estudio consistió en el esquema representado en la figura 1.

35 El compuesto B se refiere a (R)-5-(2-bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona (esto es, compuesto (R)-B como se muestra arriba). La estructura es la siguiente:



(R)-B = Compuesto B

Los grupos de tratamiento para cada estudio fueron los siguientes.

Grupo	Tratamiento	n
-------	-------------	---

G1	MCT + Vehículo	10
G2	MCT + Bosentán 300 mg/kg	10
G3	MCT + Bosentán 100 mg/kg	10
G4	MCT + Compuesto B 30 mg/kg	10
G5	MCT + Compuesto B 30 mg/kg + Bosentán 100 mg/kg	10
G6	Vehículo SIMULADO	6
G7	Compuesto B 30 mg/kg SIMULADO	6

El compuesto B se obtuvo de Bial - Portela & Ca., S.A. La monocrotalina se obtuvo de Sequoia Research Products Limited. Bosentán (número CAS 157212-55-0) se obtuvo de APICHEM.

Abreviaturas:

- a. Bos = Bosentán
- 5 b. Bos100 = Bosentán 100 mg/kg
- c. Bos300 = Bosentán 300 mg/kg
- d. LV+S = Ventrículo izquierdo + septum
- e. MCT = Monocrotalina
- f. RV = Ventrículo derecho

- 10 El diseño experimental de ambos estudios fue el mismo, con animales asignados al azar en siete grupos, cinco grupos de 10 animales cada uno (MCT, MCT + Bos300, MCT + Bos100, MCT + Compuesto B, MCT + Compuesto B + Bos100) y 2 grupos de 6 animales cada uno (SIMULADO y SIMULADO + Compuesto B).

Los detalles experimentales se describen con más detalle a continuación; en resumen, se administraron compuestos a ratas mezcladas con alimento de partida, el compuesto B (30 mg/kg/día) para los grupos MCT + Compuesto B y 15 SIMULADO + Compuesto B, bosentán (300 mg/kg/día) para el grupo MCT + Bos300, bosentán (100 mg/kg/día) para el grupo MCT + Bos100, Compuesto B + bosentán (30 + 100 mg/kg/día) para el grupo MCT + Compuesto B + Bos100, y ningún compuesto para los grupos MCT y SIMULADO. A los animales de los grupos MCT se les administró MCT y a los animales de los grupos SIMULADO se les administró el vehículo. Veintiocho días después, se sacrificaron los animales supervivientes, se recogieron los tejidos y se pesaron. Durante todo el período 20 experimental se controlaron los alimentos, el consumo de agua y el peso del animal. Las proporciones de peso de órgano a peso corporal (BW) se calcularon para evaluar la hipertrofia de órganos. El índice de RV/LV+S se calculó como un índice de hipertrofia de RV. En cada estudio se usaron n = 10 animales para cada grupo de tratamiento de MCT, y se usó un n = 6 para los grupos que no recibieron MCT. Los animales del grupo MCT + Bos300 del estudio 1 no se consideraron para el análisis de supervivencia combinado, ya que estos inesperadamente presentaron un 25 mayor efecto de mortalidad en comparación con el grupo MCT. Sin embargo, los animales supervivientes de este grupo se consideraron para el análisis de remodelación cardíaca.

Volúmenes de administración: 3 ml/kg para administración subcutánea.

Condiciones de almacenamiento: Las sustancias se almacenarán según las afecciones definidas en el respectivo certificado de análisis.

30 Adquisición y análisis de datos

La adquisición de datos sin procesar se realizó con Software Gilson UniPoint™ System versión 5.11. Todos los análisis de datos se realizaron usando el software Prism 5 para Windows, versión 5.02 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA).

Análisis estadístico

Todos los datos se expresan como media \pm sem (Error estándar de la media) a menos que se indique lo contrario. Las diferencias entre los grupos de tratamiento se analizaron mediante ANOVA de una vía y el ensayo de comparación múltiple post-hoc Newman-Keuls. $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

5 Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el procedimiento de límite de producto de Kaplan and Meier, y se compararon usando el ensayo de logrank (Mantel Cox).

Estudio 1 – detalles adicionales

10 A los animales se les dio alimento en polvo durante un período de adaptación de 3-5 días antes del inicio del tratamiento. Los compuestos se administraron a ratas mezcladas con alimentos (dieta en polvo) a partir del día -2. Cuarenta y ocho horas más tarde, a los animales del día cero de los grupos G1 a G5 se les administró MCT por vía subcutánea (60 mg/kg) mientras que a los grupos restantes (G6 y G7) se les dio vehículo en lugar de MCT. El tratamiento se prolongó durante 28 días. Los alimentos, el consumo de agua y el peso del animal se controlaron durante toda la duración del experimento.

15 El día 28 se sacrificaron los animales supervivientes y se recogieron y pesaron los siguientes tejidos/órganos: hígado, riñón, pulmón, corazón y bazo. Los fémures fueron removidos y medidos. El corazón se diseccionó en ventrículo derecho, ventrículo izquierdo + septum y también se pesaron. Se calculó la proporción órgano a peso corporal (BW), así como la proporción peso corporal a longitud del fémur. El índice de RV/LV+S es un índice de hipertrofia de RV. Las catecolaminas se evaluaron solo en el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo + septum.

20 Se obtuvieron ratas Wistar macho de seis semanas (151-187 g) de Harlan (España). Las ratas se mantuvieron 5 por jaula, bajo condiciones ambientales controladas (ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y temperatura ambiente de 22 ± 1 °C).

25 Todos los grupos de animales recibieron alimentos en polvo, MCT (G1, n = 10) y SIMULADO (G6, n = 6) recibieron alimentos normales y todos los otros grupos recibieron alimentos mezclados con los compuestos: MCT-Bos300 (G2, n = 10) recibieron alimento con 300 mg/kg/día de bosentán, MCT-Bos100 (G3, n = 10) recibieron alimento con 100 mg/kg/día de bosentán, MCT-1058 (G4, n = 10) recibieron alimento con 30 mg/kg/día de BIA 5-1058, MCT-1058-Bos100 (G5, n = 10) recibieron alimento con 100 mg/kg/día de bosentán más 30 mg/kg/día de BIA 5-1058 y SIMULADO-1058 (G7, n = 6) recibieron alimento con 30 mg/kg/día de BIA 5-1058.

Cuarenta y ocho horas más tarde, a los grupos de animales 1 a 5 se les administró MCT (60 mg/kg) y a los grupos 6 y 7 se les administró el vehículo por vía subcutánea en un volumen de 3 ml/kg.

30 Se preparó MCT disolviendo a 300 mg/kg en HCl 1 M, neutralizando con NaOH 1 M y diluyendo a 20 mg/ml con agua estéril.

El consumo de agua y alimentos para cada jaula y los pesos de los animales individuales se midieron dos veces por semana.

35 Los animales se mantuvieron en tratamiento durante 28 días después de la administración de MCT. Los animales que sobrevivieron fueron, en ese momento, anestesiados con pentobarbital 60 mg/kg administrados por vía intraperitoneal, y sometidos a recolección de tejidos y órganos.

Se extirparon, limpiaron y pesaron bazo completo, hígado completo, riñón izquierdo y pulmones. Se extrajo el corazón, se limpió de las aurículas y el tejido vascular y se pesó. El ventrículo derecho se diseccionó luego del resto del corazón (ventrículo izquierdo + septum) y ambos se pesaron y se colocaron en tubos que contenían PCA 0,2 M. Se retiraron los fémures, se limpiaron y se midió la longitud con un calibrador.

40 Se calcularon las proporciones peso del órgano a peso corporal y peso del órgano a la longitud del fémur, así como la proporción del peso del ventrículo derecho al peso del ventrículo izquierdo + septum.

Los tejidos se dejaron en PCA 0,2 M (ácido perclórico) durante 24 h en la oscuridad a 4 °C y luego se congelaron a -80 °C. Las catecolaminas se midieron en el ventrículo derecho y el ventrículo izquierdo + septum.

Cuantificación de catecolaminas.

45 Reactivos y materiales: todos los reactivos se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Las columnas SPE Sep-Pak® Vac Alumina A cartucho de 1cc/100mg 50-300im 100/box se obtuvieron de Waters.

50 Tejidos: los tejidos congelados en PCA 0,2 M se descongelaron, la fase líquida se eliminó y se filtraron a través de filtros Spin-X de 0,22 μ m (Corning Costar) mediante centrifugación en microcentrífuga durante 10 minutos a -5000 rpm, 4 °C. La noradrenalina y la dopamina se cuantificaron en filtrados mediante cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica (HPLC-ED).

Sistema de ensayo: Gilson HPLC-ED 142

Procedimiento de ensayo: las condiciones cromatográficas fueron:

Caudal: 1 ml/min

Columna analítica: Spheri-5 RP18 5 µm, 4,6X250 mm, serie Perkin Elmer # 28918, lote # 07H8-1318806

Temperatura: ambiente

Volumen de inyección: 50 µl

Fase móvil: EDTA 0,15 mM, acetato sódico 0,1 M, monohidrato de ácido cítrico 0,1 M, sulfato de octilo 1 mM, Dibutilamina 1,0 mM, 10 % de metanol, pH 3,5 con PCA

Detector configurado en: Modo Amperométrico

Potencial de 0,75 V

Sensibilidad 2 nA

Estudio 2 - detalles adicionales

5 A los animales se les dio alimento en polvo durante un período de adaptación de 3-5 días antes del inicio del tratamiento. Los compuestos se administraron a ratas mezcladas con alimento (dieta en polvo) a partir del día 2. Cuarenta y ocho horas más tarde, a los animales del día cero de los grupos G1 a G5 se les administró MCT por vía subcutánea (60 mg/kg) mientras que los grupos restantes (G6 y G7) se les dio vehículo en lugar de MCT. El peso del animal, el consumo de alimentos y agua se evaluaron dos veces por semana y los animales se observaron regularmente para detectar signos de enfermedad. Se registró la mortalidad y el día 28 se sacrificaron los animales supervivientes, se pesaron los órganos seleccionados y se extrajeron y midieron los fémures.

10 Los órganos pesados fueron: hígado, riñón, pulmón, corazón y bazo. El corazón se diseccionó en ventrículo derecho, ventrículo izquierdo + septum y también se pesaron. Se calculó la proporción órgano a peso corporal (BW), así como la proporción peso corporal a longitud del fémur. El índice de RV/LV+S es un índice de hipertrofia de RV.

15 Las ratas se alojaron en grupos de 5 en jaulas de macrolón en litera de madera con acceso libre a la dieta de comida en polvo (Código 113 - SAFE, 89290 Augy, Francia) y agua del grifo. La casa de los animales se mantuvo en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (0700 a 1900 horas) a una temperatura ambiente controlada de 22 ± 1 °C.

20 El tratamiento con compuesto en alimentos comenzó el día -2: para los grupos G4 y G7 BIA 5-1058 (30 mg/kg/día), para el grupo G2 bosentán (300 mg/kg/día), para el grupo 3 bosentán (100 mg/kg/día), para el grupo 5 BIA 5-1058 + bosentán (30 + 100 mg/kg/día). A los animales restantes (grupos G1 y G6) se les dio alimento de comida de rata normal. Cuarenta y ocho horas más tarde, en el día cero, a los animales de los grupos G1 a G5 se les administró MCT por vía subcutánea (60 mg/kg/3 ml). Los grupos G6 y G7 recibieron vehículo en lugar de MCT. El tratamiento se prolongó durante 4 semanas.

El MCT se disolvió a 300 mg/kg en HCl 1 N, se neutralizó con NaOH 1 N y se diluyó a 20 mg/ml con agua estéril.

25 Se controló el consumo de alimentos, agua y peso de los animales durante todo el experimento. El consumo de agua y alimentos se midió para cada jaula dos veces por semana. Los pesos de los animales individuales se determinaron dos veces por semana.

Los animales se mantuvieron en tratamiento durante 28 días después de la administración de MCT. Los animales que sobrevivieron fueron, en ese momento, anestesiados con pentobarbital 60 mg/kg administrados por vía intraperitoneal, y sometidos a recolección de tejidos y órganos.

30 Se extirparon, limpiaron y pesaron bazo entero, hígado completo, riñones y pulmones. Se extrajo el corazón, se limpió de las aurículas y el tejido vascular y se pesó. El ventrículo derecho se diseccionó luego del resto del corazón (ventrículo izquierdo + septum) y se pesaron ambos. Se retiraron los fémures, se limpiaron y se midió la longitud con un calibrador.

Se calcularon las proporciones entre el peso del órgano con el peso corporal y el peso del órgano con la longitud del fémur, así como la proporción entre el peso del ventrículo derecho con el peso del ventrículo izquierdo + septum.

Ensayo de Irwin

5 El ensayo de Irwin (Irwin S. Psycopharmacologia 1968:13;222-57) es un procedimiento sistemático de observación para evaluar y calificar el estado fisiológico y de comportamiento de los roedores. Los animales se observan según una batería de observación estandarizada para detectar signos neuroconductales, neurovegetativos o psicotrópicos o efectos neurotóxicos. Un total de 30 parámetros se califican usando un procedimiento estandarizado basado en el descrito por Irwin, 1968. Estos parámetros se distribuyen de la siguiente manera: 16 elementos para el perfil de comportamiento, 9 elementos para el perfil neurológico y 5 elementos para el perfil autonómico como se representa en la tabla 1 a continuación:

10

Tabla 1

Comportamiento	Actividad espontanea	Actividad locomotora
		locomoción espacial
		comportamiento estereotipado
		contorsiones

(continuación)

Comportamiento	Respuestas motorafectivas	transferencia de excitación (apariencia)
		respuesta táctil
		Mordedura provocada
		vocalización
		fácil de manejo/pasividad
	Respuestas sensoromotoras	reflejo de colocación visual
		respuesta al dolor (pellizco cola)
		respuesta al dolor (pellizco del dedo del pie)
		respuesta de sobresalto
	Postura	straub de la cola
		posición anormal de la extremidad
		transporte anormal del cuerpo (postura)
Neurológico	Tono muscular	tono corporal
		tono abdominal
		tono muscular de las extremidades

	Equilibrio y marcha	fuerza de agarre
		reflejo de enderezamiento
		marcha anormal
		catalepsia
	Excitabilidad del CNS	temblores/contracciones/sacudidas
		convulsiones
Autonómico	Ojos	ptosis
	Secreciones	lagrimeo
		Salivación
	General	hipotermia
		piloerección

Resultados

5 Las curvas de supervivencia (véanse las figuras 2 y 3) muestran claramente que la combinación del compuesto B (30 mg/kg/día) más bosentán (100 mg/kg/día) aumentó significativamente ($P < 0,05$) el número de animales que sobrevivió el período de observación de 28 días en comparación con el grupo de MCT. También se observó un ligero aumento en la supervivencia para el grupo MCT + Compuesto B traducido por un cambio a la derecha en la curva de supervivencia. No se observó un beneficio claro con los tratamientos con bosentán, 300 o 100 mg/kg/día en comparación con el grupo de MCT.

10 De este modo, el uso del compuesto B solo dio como resultado mayores tasas de supervivencia en comparación con el uso de bosentán solo. Además, el uso combinado del compuesto B y bosentán dio como resultado un efecto sinérgico en las tasas de supervivencia.

Ningún animal murió en los grupos SIMULADO.

15 Como se muestra en las figuras 4a, 4b, 5a y 5b, el compuesto B solo o en combinación con bosentán redujo significativamente el corazón, el RV y el índice de Fulton (donde el Índice de Fulton = la proporción del peso del ventrículo derecho al ventrículo izquierdo más el septum, esto es, $RV/LV+S$) en comparación con el grupo MCT; la magnitud de la disminución fue mayor con la combinación del compuesto B + Bos100 que con los otros tratamientos. Bosentán 300 mg/kg/día redujo significativamente el índice de RV y Fulton en comparación con el grupo de MCT.

Todos los grupos administrados con MCT tuvieron un aumento significativo del corazón, RV, LV+S e índice de Fulton en comparación con los grupos SIMULADO y SIMULADO + Compuesto B.

20 Con respecto a la remodelación cardíaca, se observó una disminución marcada y estadísticamente significativa en la hipertrofia ventricular derecha en el grupo MCT + Compuesto B + Bos100 en comparación con el grupo MCT, de manera similar a lo observado en el grupo MCT + Bos300. También se observó una disminución significativa de la hipertrofia ventricular derecha en los grupos MCT + Bos100 y MCT + Compuesto B.

De este modo, el compuesto B, ya sea usado solo o en combinación con bosentán, presenta efectos beneficiosos en proporción con la lesión pulmonar, en particular la hipertensión arterial pulmonar.

25 **Ejemplos de síntesis**

Ejemplo 1

Clorhidrato de (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona

Una mezcla agitada de clorhidrato de (R)-6,8-difluorocroman-3-ilamina (0,22 g, 1,0 mmol), éster tert-butilico del ácido [3-(tert-butildimetilsilanilo)-2-oxopropil] carbámico (0,33) g, 1,1 mmol), tiocianato de potasio (0,11 g, 1,1

5 mmol) y ácido acético (0,3 ml, 5,0 mmol) en acetato de etilo (3 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se lavó con solución de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo - mezcla de éter de petróleo como eluyente. El aceite resultante (0,23 g) se disolvió en acetato de etilo (2 ml), después de lo cual se añadió una solución de HCl 2 M en acetato de etilo (2 ml, 4 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo para dar cristales de p.f. 192 °C (descomp.).

Ejemplo 2

(R)-5-(2-(bencilamino) etil) -1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2 (3H) -tiona.

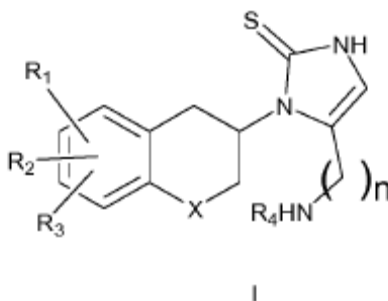
10 Se añadió a (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona (2,36 g, 7,58 mmol) y benzaldehído (0,85 ml, 8,34 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml) y diclorometano (15 ml) cianoborohidruro de sodio (0,67 g, 10,66 mmol) en porciones a 20-25 °C. La mezcla se agitó durante 64 h, se inactivó con HCl 1 N (12 ml) con agitación, seguido de NaOH 3 N (12 ml). La mezcla se extrajo con DCM (100 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo y una mezcla de acetato de etilo con metanol (9: 1) como eluyentes. Las fracciones que
15 contenían el producto se recogieron, se evaporaron a presión reducida hasta aproximadamente 20 ml y luego se enfriaron en hielo. El precipitado se recogió, se lavó con mezcla de acetato de etilo - éter de petróleo (1: 1), se secó al aire. El rendimiento fue de 1,25 g (41 %), teniendo el producto un p.f. de 188-90 °C (2-propanol-DCM).

Se apreciará que la invención se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

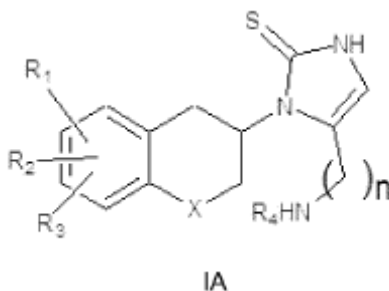
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



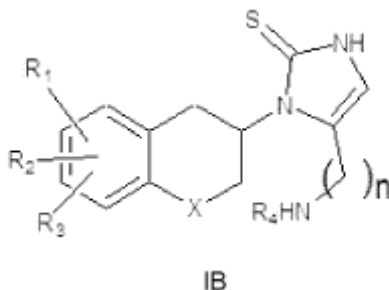
5 para su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, en la que R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilarilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R_4 significa hidrógeno, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo; X significa CH_2 , átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando n es 1, X no sea CH_2 ; y los enantiómeros (R) y (S) individuales o mezclas de enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo.

10 2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IA



15 en la que R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupos alquilo, alquilarilo, alquiloxi, hidroxilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R_4 significa hidrógeno, grupo alquilo o alquilarilo; X significa CH_2 , átomo de oxígeno o átomo de azufre; y n es 1, 2 o 3, con la condición de que cuando n es 1, X no sea CH_2 .

3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula IB



20 en la que R_1 , R_2 y R_3 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupo alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino; R_4 significa -alquil-arilo o -alquil-heteroarilo; X significa CH_2 , átomo de oxígeno o átomo de azufre; y n es 2 o 3.

4. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, 2 o 3, en el que X es O.

5. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en el que n es 2 o 3.

6. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en el que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es flúor.

7. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en el que el compuesto de fórmula I se proporciona como el enantiómero (R) o (S).
8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 7, en el que el compuesto de fórmula I se proporciona como el enantiómero (R).
- 5 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona de:
- (S)-5-(2-aminoetil)-1-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (S)-5-(2-aminoetil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 10 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-fluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 15 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (S)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,7,8-trifluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-cloro-8-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 20 (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxi-8-clorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(8-nitrocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-[6-(acetilamino)croman-3-il]-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-aminometil-1-croman-3-il-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 25 (R)-5-aminometil-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxi-7-bencilcroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-aminometil-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(3-aminopropil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (S)-5-(3-aminopropil)-1-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 30 (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-hidroxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R,S)-5-(2-aminoetil)-1-(6-metoxitiocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-metoxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-5-(2-bencilaminoetil)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- (R)-1-(6-hidroxicroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;
- 35 (R)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona; (R)-1-croman-3-il

5-(2-metilaminoetil)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona;

(R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el compuesto de fórmula I se proporciona en forma de sal de clorhidrato.

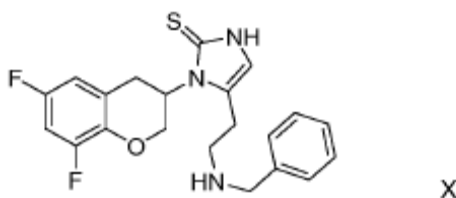
11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula I es (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula I es la sal clorhidrato de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona.

10 13. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 3, en el que R₄ significa -CH₂-arilo o -CH₂-heteroarilo.

14. Un compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que R₄ es bencilo.

15. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I tiene la fórmula X:



15 16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 3, en el que el compuesto de fórmula I es (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula I es (R)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tiona.

20 18. Un compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en el que al menos otro ingrediente farmacéutico activo es uno o más seleccionados de la siguiente lista: epoprostenol, iloprost, bosentán, ambrisentan, sitaxentan, sildenafil, tadalafil, amlodipina, felodipina, diltiazem, nifedipina, nicardipina, dinitrato de isosorbida, isosorbida-5-mononitrato, warfarina, captopril, enalapril, lisinopril, benazepril, fosinopril, trandolapril, quinapril, ramipril, perindopril, zofenopril, cilazapril, imidapril, losartán, candersartán, olmesartán, irbesartán, eprosartán, telmisartán, valsartán, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, furosemida, ácido etacrínico, torasemida (torsemida), azosemida (axosemida), piretanida, tripamida, hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, amilorida, triamtereno, espirolactona, canrenona, canrenoato de potasio y eplerenona

30 19. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de lesiones pulmonares que incluyen una o más de las siguientes afecciones: dificultad para respirar, falta de aire al respirar, fatiga, mareos, hinchazón en los tobillos o piernas (edema), labios y piel azulados (cianosis), dolor de pecho, pulso acelerado y palpitations, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente farmacéutico activo.

Fig. 1

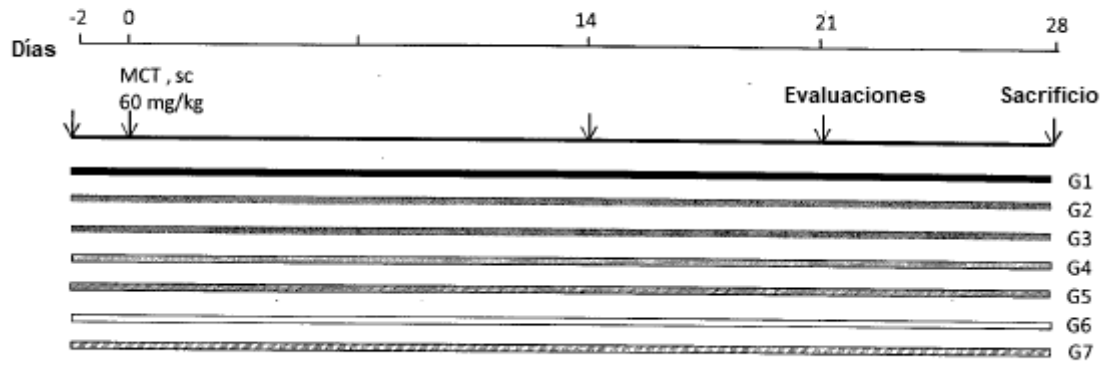


Fig. 2

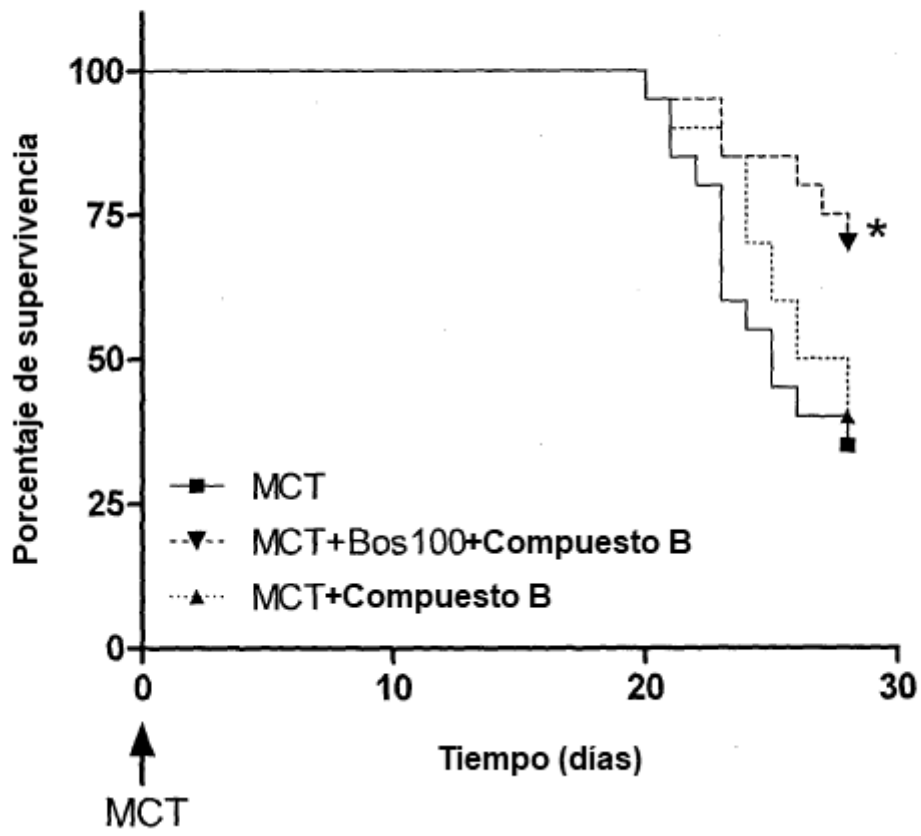


Fig. 3

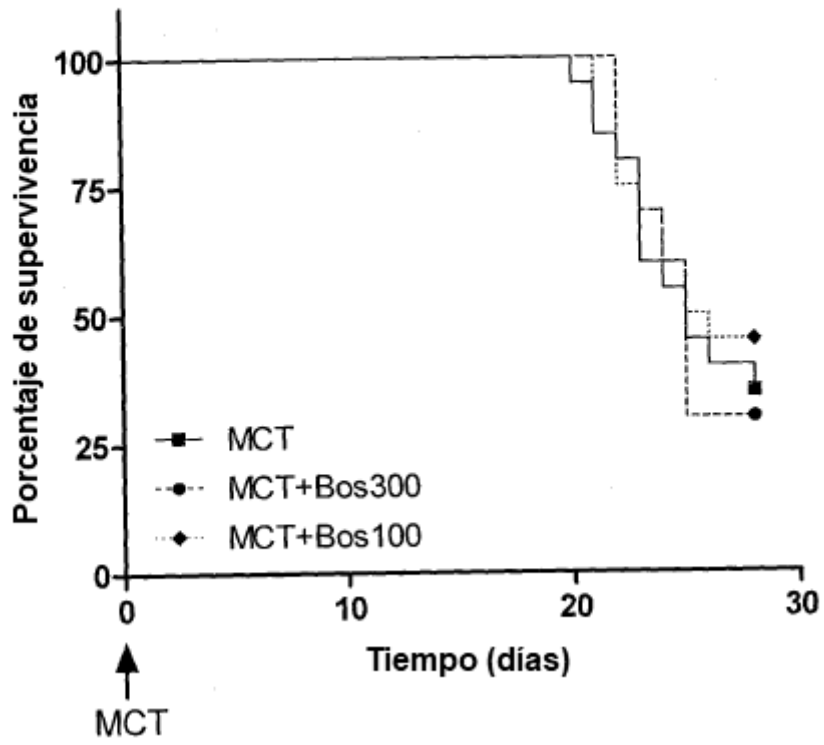


Fig. 4a

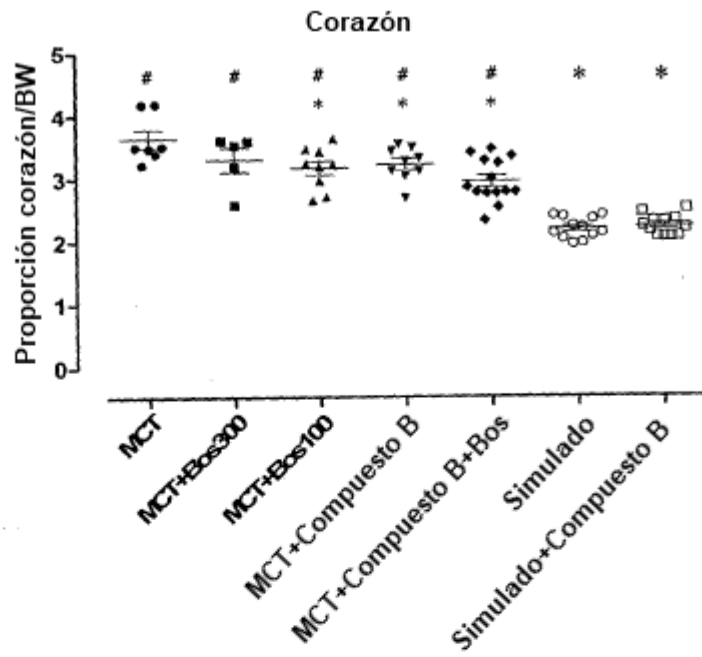


Fig. 4b

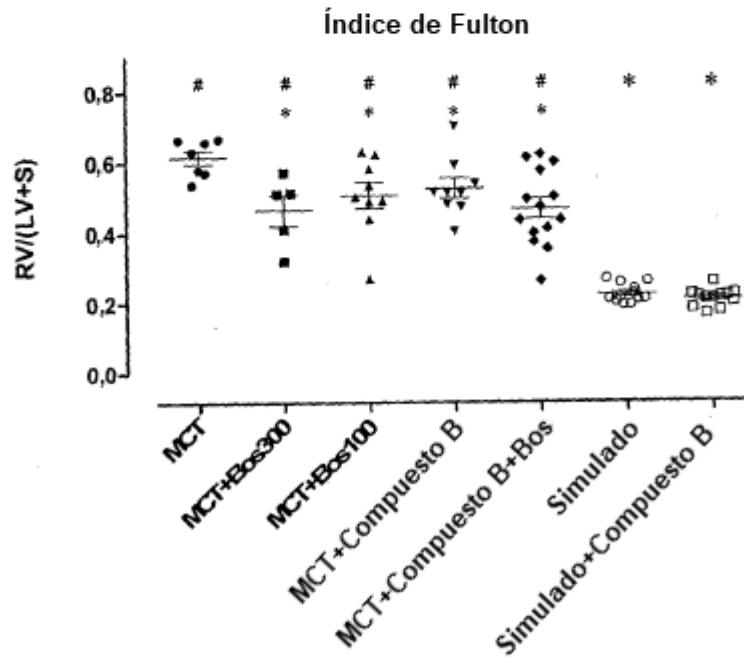


Fig. 5a

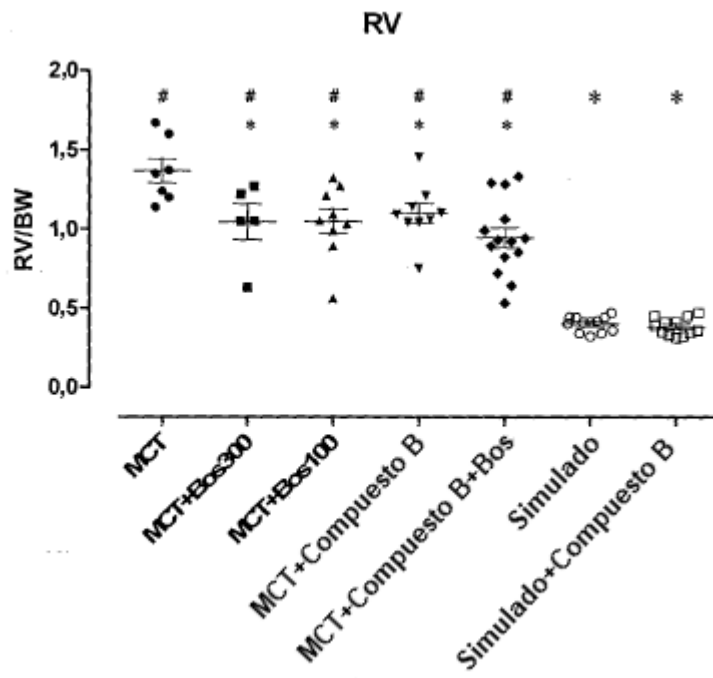


Fig. 5b

