



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2637668 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

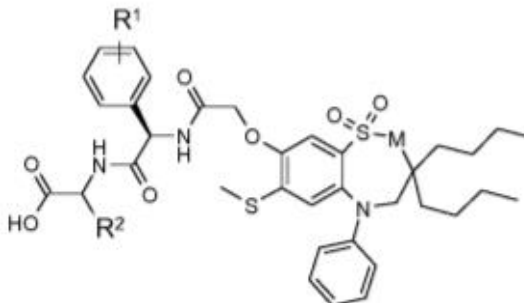
(21)	Translation Published	2016.10.24
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.05.11
(86)	European Application Nr.	11840392.2
(86)	European Filing Date	2011.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2013.09.18
(30)	Priority	2010.11.08, SE, 1051165 2010.11.08, US, 410957 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
(73)	Proprietor	Albireo AB, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, SE-Sverige
(72)	Inventor	GILLBERG, Per-Göran, Södermalmsgatan 22, 431 69 Mölndal, SE-Sverige GRAFFNER, Hans, Konsulns väg 16, 252 84 Helsingborg, SE-Sverige STARKE, Ingemar, Frigångsgatan 8C, 413 01 Göteborg, SE-Sverige

(54)	Title	IBAT-HEMMERE TIL BEHANDLING AV LEVERSYKDOMMER
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 535 913 WO-A1-03/022286 WO-A1-03/106482 WO-A1-2004/089350 WO-A1-2013/063512 WO-A1-2013/063526 PAUL ANGULO: "Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease", CURRENT GASTROENTEROLOGY REPORTS, vol. 4, no. 1, 1 February 2002 (2002-02-01), pages 37-44, XP055017235, ISSN: 1522-8037, DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9

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 av formel II



formel II

der

M er -CH₂ eller NH,

10 **R**¹ er H eller hydroksy, og

R² er H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,
-CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂-CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂(OH)CH₃, -CH₂SCH₃
eller -CH₂CH₂SCH₃, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

15 til bruk ved forebygging og/eller behandling av en leversykdom valgt fra gruppen som består av Alagilles syndrom (ALGS), progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), primær biliær cirrhose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC) og kløe ved kolestatisk leversykdom.

20 2. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1, der forbindelsen av formel (II) er valgt fra gruppen som består av:

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-α-[*N*-(karboksymetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-α-[*N*'-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

25

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*R*)-1-karboksy-2-metyltioetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-(*R*)-hydroksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksybutyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-benzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*'-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksyetyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-metylpropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin og

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenyl-1'-[*N*'-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den.

5

3. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen av formel (II) er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.

10

4. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1 eller 2, der forbindelsen av formel (II) er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenyl-1'-[*N*'-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.

15

5. Forbindelsen til bruk ifølge ett av kravene 1 til 4, der leversykdommen er Alagilles syndrom (ALGS).

6. Forbindelsen til bruk ifølge ett av kravene 1 til 4, der leversykdommen er
20 progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PRIC).

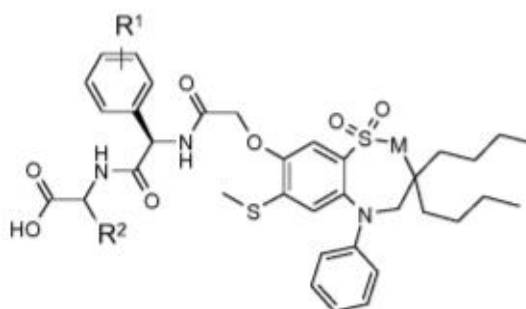
7. Forbindelsen til bruk ifølge ett av kravene 1 til 4, der leversykdommen er primær biliær cirrhose (PBC).

25 8. Forbindelsen til bruk ifølge ett av kravene 1 til 4, der leversykdommen er primær skleroserende kolangitt (PSC).

9. Forbindelsen til bruk ifølge ett av kravene 1 til 4, der leversykdommen er kløe ved kolestatisk leversykdom.

30

10. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse av formel (II)



formel II

der

5 **M** er -CH₂ eller NH;

R¹ er H eller OH; og

R² er H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

10

til bruk ved forebygging og/eller behandling av en leversykdom valgt fra gruppen som består av Alagilles syndrom (ALGS), progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), primær biliær cirrhose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC) og kløe ved kolestatisk leversykdom.

15

11. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 10, der forbindelsen av formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((*R*)-α-[N-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.

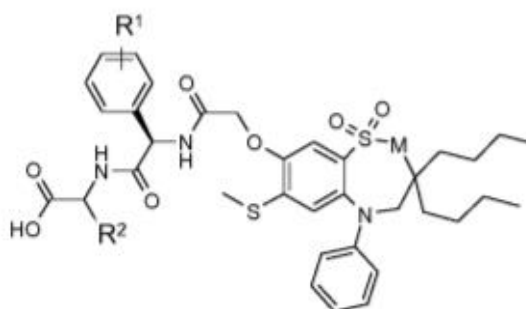
20

12. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 10, der forbindelsen av formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((*R*)-1'-fenyl-1'-[N'-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl)-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.

25

13. Farmasøytisk kombinasjon for samtidig eller sekvensiell administrering som omfatter en forbindelse av formel II

5



formel II

der

5 **M** er -CH₂ eller NH,

R¹ er H eller hydroksy og

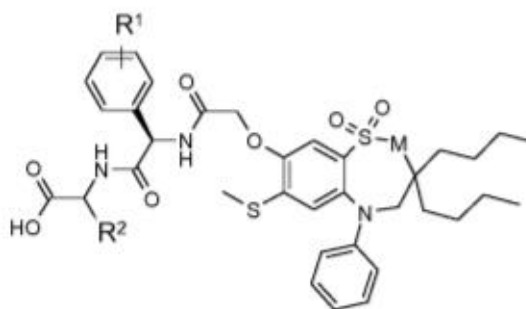
R² er H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,
-CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH₂(OH)CH₃, -CH₂SCH₃
eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

10

og ursodeoksykolsyre, til bruk ved forebygging og/eller behandling av en
leversykdom valgt fra gruppen som består av Alagilles syndrom (ALGS),
progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), primær biliær cirrhose (PBC),
primær skleroserende kolangitt (PSC) og kløe ved kolestatisk leversykdom.

15

14. Farmasøytisk sammensetning for samtidig eller sekvensiell administrering
som omfatter en forbindelse av formel II



formel II

20 der

M er -CH₂ eller NH,

R¹ er H eller hydroksy og

R^2 er H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$ eller $-CH_2CH_2SCH_3$; eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

- 5 og norursodeoksykolsyre, til bruk ved forebygging og/eller behandling av en leversykdom valgt fra gruppen som består av Alagilles syndrom (ALGS), progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), primær biliær cirrhose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC) og kløe ved kolestatisk leversykdom.
- 10 15. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 13 eller 14, der forbindelsen av formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksypropyl)-karbamoyl]-4-hydroksybenzyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.
- 15 16. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 13 eller 14, der forbindelsen av formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)-1'-fenyl-1'-[*N'*-(karboksymetyl)-karbamoyl]-metyl}-karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av det.