



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3023102 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/554 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.06.27
(86)	European Application Nr.	15193953.5
(86)	European Filing Date	2011.11.08
(87)	The European Application's Publication Date	2016.05.25
(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
(62)	Divided application	EP2637668, med inndato 2011.11.08
(73)	Proprietor	Albireo AB, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, Sverige
(72)	Inventor	Gillberg, Per-Göran, Södermalmsgatan 22, 431 69 Mölndal, Sverige Graffner, Hans, Konsulns väg 16, 252 84 Helsingborg, Sverige Starke, Ingemar, Frigångsgatan 8C, 413 01 Göteborg, Sverige
(74)	Agent or Attorney	O3C Konsult AB, Pajalagatan 56, 16265 VÄLLINGBY, Sverige

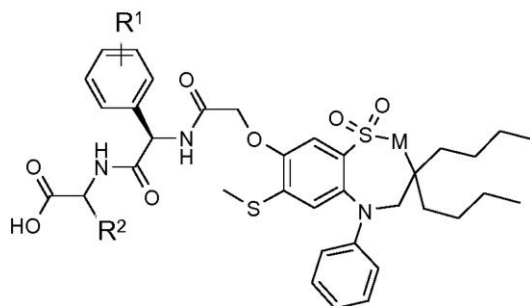
(54)	Title	IBAT INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES
(56)	References Cited:	EP-A1- 1 535 913, EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER: "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases", JOURNAL OF HEPATOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 2, 1 August 2009 (2009-08-01) , pages 237-267, XP026322315, ISSN: 0168-8278, DOI: 10.1016/J.JHEP.2009.04.009 [retrieved on 2009-06-06], 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, WO-A1- 2013/063526, WO-A1-2004/089350

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

5



Formel II

der

M er CH₂ eller NH,10 **R**¹ er H eller hydroksy,

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

til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt
 15 (NASH).

2. Forbindelsen til bruk ifølge krav 1, der forbindelsen av formel II velges 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-
 20 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-
 benzodiazepin,

1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-
 25 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-hidroksybenzyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-

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-hidroksybenzyl}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*)-hidroksypropyl)karbamoyl]-4-hidroksybenzyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

15 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksybutyl)karbamoyl]-4-hidroksybenzyl}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,

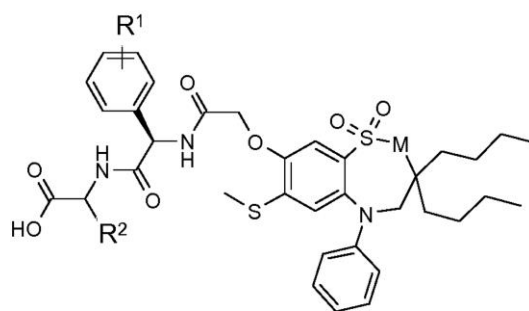
20 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*'-((*S*)-1-karboksypropyl)karbamoyl]-4-hidroksybenzyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin,

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

25 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(*R*)- α -[*N*-((*S*)-1-karboksy-2-metylpropyl)karbamoyl]-4-hidroksybenzyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin,

30 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,

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 den.
- 5 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 den.
5. Forbindelsen 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 den, til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt.
- 10 6. Forbindelsen 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, til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt.
- 15 7. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse av formel (II)



Formel II

der

M er CH₂ eller NH,

25 **R¹** er H eller hydroksy,

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

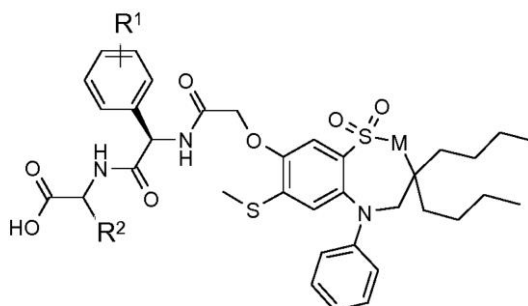
til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt.

- 5 8. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 7, 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 den.

9. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 7, der
 10 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 den.

10. Farmasøytisk sammensetning til samtidig eller sekvensiell administrering,
 som omfatter en forbindelse av formel II

15



20

Formel II

der

M er CH_2 eller NH ,

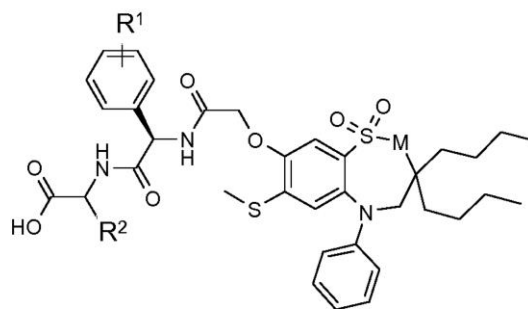
R^1 er H eller hydroksy,

- R^2 er H, CH_3 , $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,
 25 $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$
 eller $-CH_2CH_2SCH_3$, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

og ursodeoksykolsyre, til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).

11. Farmasøytisk sammensetning til samtidig eller sekvensiell administrering, som omfatter en forbindelse av formel II

5



10

Formel II

der

M er CH₂ eller NH,

R¹ er H eller hydroksy,

R² er H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,

15 -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ eller -CH₂CH₂SCH₃, eller et farmasøytisk aksepterbart salt av den,

og norursodeoksykolsyre, til bruk ved forebygging og/eller behandling av ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH).

12. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 10 eller 11, der
20 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 den.

13. Den farmasøytiske sammensetningen til bruk ifølge krav 10 eller 11, 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 den.