



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3400944 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45) Translation Published 2020.11.30

(80) Date of The European
Patent Office Publication of
the Granted Patent 2020.07.15

(86) European Application Nr. 18179884.4

(86) European Filing Date 2011.11.08

(87) The European Application's
Publication Date 2018.11.14

(30) Priority 2010.11.08, SE, 1051165
2010.11.08, US, 41095710 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 EP3023102, 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

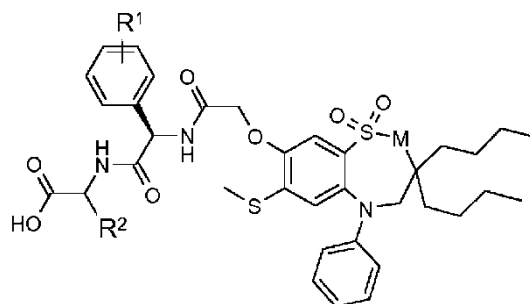
(54) Title **IBAT INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF LIVER DISEASES**

(56) References
Cited: EP-A1- 1 535 913
WO-A1-2004/089350
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
EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER ED - ZOULIM FABIEN: "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]

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

PATENTKRAV

1. Forbindelse med formel II



formel II

5

hvor

M er CH₂ eller NH;**R¹** er H eller hydroksy;

- R²** er H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂,
 10 -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃
 eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,
 for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av generell kolestase.

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, hvori forbindelsen med formel

15 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-
 benzotiadiazepin;

20 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;

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;

25 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-metyltio-etyl)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 akseptabelt salt derav.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen med 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 akseptabelt salt derav.

4. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvori forbindelsen med 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 akseptabelt salt derav.

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 akseptabelt salt derav, for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av generell kolestase.

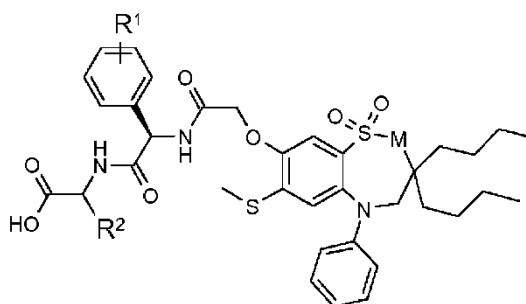
6. Forbindelsen 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(*N*-{(R)-1'-fenyl-1'-[*N*'-(karboksymetyl)karbamoyl]metyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av generell kolestase.

7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori den generelle kolestasen er intra- eller ekstrahepatisk kolestase.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori den generelle kolestasen er gulsott som følge av legemidler eller gulsott under graviditet.

20

9. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med formel (II)



formel II

hvor

25

M er CH₂ eller NH;

R¹ er H eller hydroksy;

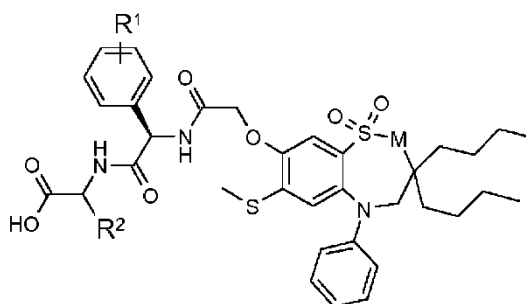
R² er H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av generell kolestase.

10. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori forbindelsen med formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)- α -[N-
5 ((S)-1-karboksypropyl)karbamoyl]-4-hydroksybenzyl)karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

11. Den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse ifølge krav 9, hvori forbindelsen med formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-1'-
10 fenyl-1'-[N'-(karboksymetyl)karbamoyl]metyl}karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

12. Farmasøytisk kombinasjon for samtidig eller sekvensiell administrering, som omfatter en forbindelse med formel II



formel II

hvori

M er CH₂ eller NH;

R¹ er H eller hydroksy;

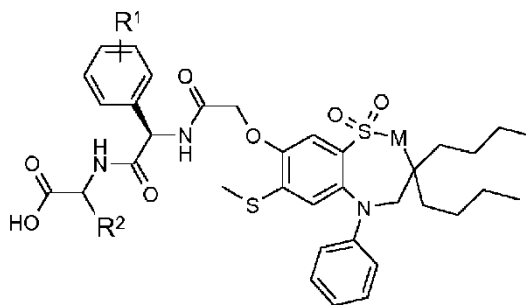
20 **R²** er H, CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -CH₂SCH₃ eller -CH₂CH₂SCH₃; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

og ursodeoksykolsyre, for anvendelse i profylaksen eller behandlingen av generell kolestase.

25

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

5



formel II

hvor

M er CH₂ eller NH;

5 **R¹** 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 akseptabelt salt derav,

og nor-ursodeoksykolsyre, for anvendelse i profylaksen eller

10 behandlingen av generell kolestase.

14. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 12, hvor
forbindelsen med formel II er 1,1-diokso-3,3-dibutyl-5-fenyl-7-metyltio-8-(N-((R)-α-[N-
((S)-1-karboxypropyl)karbamoyl]-4-hydroxybenzyl)karbamoylmetoksy)-2,3,4,5-
15 tetrahydro-1,2,5-benzotiadiazepin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

15. Den farmasøytiske kombinasjonen for anvendelse ifølge krav 12, hvor
forbindelsen med 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-
20 tetrahydro-1,5-benzotiazepin, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.