



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4069360 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
C07D 281/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

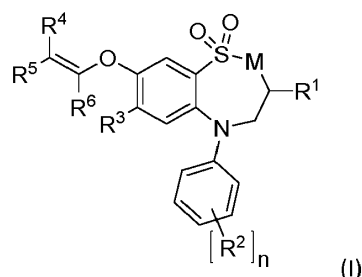
(45)	Translation Published	2024.03.25
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.01.03
(86)	European Application Nr.	20821141.7
(86)	European Filing Date	2020.12.04
(87)	The European Application's Publication Date	2022.10.12
(30)	Priority	2019.12.04, IN, 201911049982
(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
	Designated validation states	MA; TN
(73)	Proprietor	Albireo AB, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, Sverige
(72)	Inventor	GILLBERG, Per-Göran, Vissboda 232, 694 96 Åsbro, Sverige STARKE, Ingemar, Frigångsgatan 8C, 413 01 Göteborg, Sverige KULKARNI, Santosh S., A206, Temple Trees Apartment J P Nagar 6th Phase Kanakapura Main Road, Bangalore 560078, India
(74)	Agent or Attorney	CURO AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	BENZOTHIA(DI)AZEPINE COMPOUNDS AND THEIR USE AS BILE ACID MODULATORS
(56)	References Cited:	WO-A1-99/35135 WO-A1-2011/137135 US-A1- 2019 367 467 WO-A1-2019/234077 WO-A1-2019/172834

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 (I)



hvor

5 M er valgt fra -CH₂- og -NR⁷-;

R¹ er C₁₋₄ alkyl;

R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksy, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₁₋₄ alkoksy, cyano, nitro, amino, *N*-(C₁₋₄ alkyl)amino, *N,N*-di(C₁₋₄ alkyl)-amino, *N*-(aryl-C₁₋₄ alkyl)amino, C₁₋₆ alkylkarbonylamino, C₃₋₆ sykloalkylkarbonylamino, *N*-(C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyl, *N,N*-di(C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyl, C₁₋₄ alkylalkoxykarbonylamino, C₃₋₆ sykloalkylalkoxykarbonylamino, C₁₋₄ alkylsulfonamido og C₃₋₆ sykloalkylsulfonamido;

n er et heltall 1, 2 eller 3;

R³ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ sykloalkyl, C₁₋₄ alkoksy, C₃₋₆ sykloalkylalkoxy, C₁₋₄ alkylthio, C₃₋₆ sykloalkylthio, amino, *N*-(C₁₋₄ alkyl)amino og *N,N*-di(C₁₋₄ alkyl)amino;

én av R⁴ og R⁵ er karboksyl, og den andre av R⁴ og R⁵ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, C₁₋₄ alkyl og C₁₋₄ haloalkyl;

R⁶ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁₋₄ alkyl; og

R⁷ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen og C₁₋₄ alkyl;

20 eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor R¹ er C₂₋₄ alkyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, hvor R¹ er *n*-butyl.

4. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 3, hvor R² er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, brom, hydroksy, metoksy, amino, metylamino, dimetylamino, isopropylkarbonylamino, *tert*-butylkarbonylamino, *tert*-butylaminokarbonyl, *tert*-butoksykarbonylamino, metylsulfonamido og syklopropylsulfonamido.

5. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 4, hvori R^3 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, fluor, klor, brom, metyl, syklopropyl, metoksy, etoksy, metylthio, etylthio, amino, metylamino og dimetylamino.
6. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 5, hvori R^4 er hydrogen eller fluor.
- 5 7. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 6, hvori R^5 er karboksyl.
8. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 7, hvori R^6 er hydrogen.
9. Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:
- (E)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 10 (R)-(E)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (S)-(E)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 15 (Z)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (S)-(Z)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (R)-(Z)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- 20 (Z)-3-((3-etyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (E)-3-((3-etyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 25 (E)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;

- (S)-(Z)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (R)-(Z)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- 5 (E)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (S)-(E)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (R)-(E)-3-((3-butyl-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 10 (E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-2-metyl-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (S)-(E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-2-metyl-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 15 (R)-(E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-2-metyl-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (S)-(E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 20 (R)-(E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 25 (S)-(E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (R)-(E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 30

- (S)-(E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (R)-(E)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 5 (E)-3-((3-Butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (E)-3-((3-Butyl-7-(etylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (E)-3-((3-Butyl-7-(etylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- 10 (E)-3-((3-Butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- 15 (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- 20 (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-2-metyl-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-2-metyl-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- 25 (Z)-3-((3-butyl-5-(4-fluorfenyl)-7-(metylthio)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-1,1-dioksido-5-fenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre;
- (Z)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)-2-fluorakrylsyre; og
- 30

(E)-3-((3-butyl-7-(etylthio)-5-(4-fluorfenyl)-1,1-dioksido-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepin-8-yl)oksy)akrylsyre;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme.

10. Farmasøytisk blanding som omfatter en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, og ett eller flere farmasøytisk akseptable hjelpestoffer.

11. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, for anvendelse som et medikament.

12. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling eller forebygging av en kardiovaskulær sykdom; hyperkolesterolemi; type 1 og type 2 sukkersyke; komplikasjoner av diabetes, inkludert grå stær, mikro- og makrovaskulære sykdommer, retinopati, neuropati, nefropati og forsinket sårheling, vevsiskemi, diabetisk fot, arteriosklerose, myokardialt infarkt, akutt koronar syndrom, ustabil angina pectoris, stabil angina pectoris, slag, periferisk arteriell okklusiv sykdom, cardiomyopati, hjertesvikt, hjerterytmelidelser og vaskulær restenose; diabetesrelaterte sykdommer slik som insulinresistens (svekket glukosehomeostase), hyperglykemi, hyperinsulinemi, forhøyede blodnivåer av fettsyrer eller glyserol, ekstrem overvekt, dyslipidemi, hyperlipidemi inkludert hypertriglyseridemi, metabolsk syndrom (syndrom X), aterosklerose og hypertensjon.

13. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling eller forebygging av en gastrointestinal sykdom eller lidelse, slik som forstoppelse inkludert kronisk forstoppelse, funksjonell forstoppelse, kronisk idiopatisk forstoppelse (CIC), periodisk/sporadisk forstoppelse, forstoppelse sekundær til sukkersyke, forstoppelse sekundær til slag, forstoppelse sekundær til kronisk nyresykdom, forstoppelse sekundær til multippel sklerose, forstoppelse sekundær til Parkinsons sykdom, forstoppelse sekundær til systemisk sklerose, medikament induert forstoppelse, irritabel tarmsyndrom med forstoppelse (IBS-C), irritabel tarmsyndrom blandet (IBS-M), pediatrik funksjonell forstoppelse og opioid induert forstoppelse); Crohns sykdom; primær gallesyre-malabsorpsjon; irritabel tarmsyndrom (IBS); inflammatorisk tarmsykdom (IBD); ileal inflammasjon; og refluksykdom og komplikasjoner av samme, slik som Barretts øsofagus, gallerefluks-øsofagitt og gallerefluks-gastritt.

14. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling eller forebygging av en leversykdom eller -lidelse, slik som en nedarvet metabolsk lidelse i leveren; medfødt feil ved gallesyresyntese; medfødte gallegang-anomalier; galle-atresi; post-Kasai galleatresi; galleatresi etter levertransplantasjon; neonatal hepatitt; neonatal kolestase; nedarvede former av kolestase; cerebrotendinous xanthomatosis; en sekundær defekt av BA-syntese; Zellwegers syndrom; cystisk fibrose-assosiert leversykdom; alfa1-antitrypsin-mangel; Alagilles syndrom (ALGS); Byler-syndrom; en primær defekt ved gallesyre-(BA)-syntese; progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC)

inkludert PFIC-1, PFIC-2, PFIC-3 og ikke-spesifisert PFIC, post-galle-diversjon PFIC og PFIC etter levertransplantasjon; godartet tilbakevendende intrahepatisk kolestase (BRIC) inkludert BRIC1, BRIC2 og ikke-spesifisert BRIC, post-galle-diversjon BRIC og BRIC etter levertransplantasjon; autoimmun hepatitt; primær galle-kirrhose (PBC); leverfibrose; ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD); ikke-alkoholisk steatohepatitt (NASH); portal hypertensjon; kolestase; Down-syndrom-kolestase; medikament-indusert kolestase; intrahepatisk kolestase ved graviditet (gulsott under graviditet); intrahepatisk kolestase; ekstrahepatisk kolestase; parenteral ernæringsassosiert kolestase (PNAC); lav fosfolipid-assosiert kolestase; lymfeødem-kolestase-syndrom 1 (LCS1); primær skleroserende kolangitt (PSC); immunglobulin G4-assosiert kolangitt; primær galle-kolangitt; cholelithiasis (gallestener); gallelitiase; koledoklitiase; gallesten-pankreatitt; Caroli-sykdom; malignitetsgrad i galleganger; malignitetsgrad som forårsaker obstruksjon av galletreet; gallestrikturer; AIDS-kolangiopati; iskemisk kolangiopati; pruritus grunnet kolestase eller gulsott; pankreatitt; kronisk autoimmun leversykdom som fører til progressiv kolestase; hepatisk steatose; alkoholisk hepatitt; akutt fettlever; fettlever ved graviditet; medikament-indusert hepatitt; jernoverbelastningslidelser; medfødt gallesyresyntese-defekt type 1 (BAS-defekt type 1); medikamentindusert leverskade (DILI); hepatisk fibrose; medfødt hepatisk fibrose; hepatisk kirrhose; Langerhans celle-histiocytose (LCH); neonatal iktyose-skleroserende kolangitt (NISCH); erytropoietisk protoporfyri (EPP); idiopatisk duktopeni i moden alder (IAD); idiopatisk neonatal hepatitt (INH); ikke-syndromal knapphet på interlobulære galleganger (NS PILBD); North American Indian barndoms-kirrhose (NAIC); hepatisk sarkoidose; amyloidose; nekrotiserende enterokolitt; serum-gallesyre-forårsakede toksisiteter, inkludert hjerterytmeforstyrrelser (for eksempel, atrieflimmer) i etablering av abnorm serum-gallesyreprofil, cardiomyopati forbundet med leverkirrhose ("cholecardia"), og skjelettmuskelsvinn forbundet med kolestatisk leversykdom; polycystisk leversykdom; viral hepatitt (inkludert hepatitt A, hepatitt B, hepatitt C, hepatitt D og hepatitt E); hepatocellulær karsinom (hepatom); kolangiokarsinom; gallesyrerelatert gastrointestinal kreft; og kolestase forårsaket av tumorer og neoplastisk lidelse i leveren, i gallegangen og i pankreas.

15. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 9, for anvendelse i behandling eller forebygging av abetalipoproteinemi, familiær hypobetalipoproteinemi (FHBL), kylomikron-retensjonssykdom (CRD) eller sitosterolemi; hypervitaminose og osteopetrose; hypertensjon; glomerulær hyperfiltrering; polycystisk nyresykdom (PKD), inkludert autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD) og autosomal resessiv polycystisk nyresykdom (ARPKD); og pruritus av nyresvikt; eller for anvendelse i beskyttelsen mot lever- eller nyreskade forbundet med metabolsk sykdom.