(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P20160993 T1

HR P20160993 T1

(12) PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA EUROPSKOG PATENTA

(51) MKP:
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 30.12.2016.

(21) Broj predmeta: P20160993T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 04.08.2016.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/SE2011051335
Datum podnošenja međunarodne prijave: 08.11.2011.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 11840392.2
Datum podnošenja europske prijave patenta: 08.11.2011.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2012064266
Datum međunarodne objave: 18.05.2012.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 2637668 A1
Datum objave europske prijave patenta: 18.09.2013.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 2637668 B1
Datum objave europskog patenta: 11.05.2016.

(31) Broj prve prijave: 1051165
410957 P

(32) Datum podnošenja prve prijave: 08.11.2010.
08.11.2010.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: SE
US

(73) Nositelj patenta: **Albireo AB, Arvid Wallgrens Backe 20, 413 46 Göteborg, SE**

(72) Izumitelji: **Per-Göran Gillberg, Södermalmsgatan 22, 431 69 Mölndal, SE**
Hans Graffner, Konsulns väg 16, 252 84 Helsingborg, SE
Ingemar Starke, Frigångsgatan 8C, 413 01 Goteborg, SE

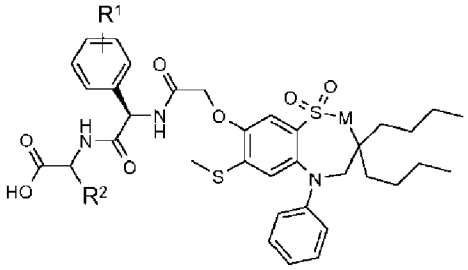
(74) Zastupnik: Odvjetničko društvo Vukmir i suradnici, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **INHIBITORI IBAT ZA LIJEČENJE BOLESTI JETRE**

HR P20160993 T1

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj s formulom II



Formula II

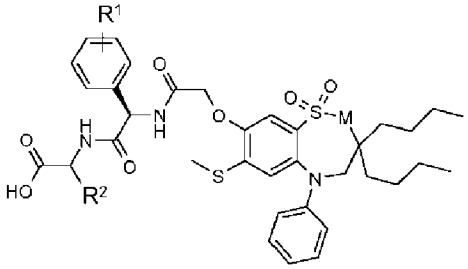
pri čemu
M je CH_2 ili NH;
R^1 je H ili hidroksi;
R^2 je H, CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, ili-$CH_2CH_2SCH_3$;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,
naznačen time da je za upotrebu za sprječavanje i/ili liječenje bolesti jetre koja se bira iz skupine koju čine Alagilleov sindrom (ALGS), progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC), primana bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) i pruritus kod kolestatske bolesti jetre.

2. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 1, **naznačen time** da se spoj s formulom II bira iz skupine koju čine:
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N-(karboksimetil)karbamoil] benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-karboksietil) karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((*S*)-1-karboksipropil) karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((R)-1-karboksi-2-metiltioetil)karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((*S*)-1-karboksipropil) karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-a-[*N*-((R)-1-karboksi-2-metiltio-etil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-a-[*N*-((S)-1-karboksi-2-metilpropil)karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-(R)-a-[*N*-((S)-1-karboksi-2-(R)-hidroksipropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((S)-1-karboksibutil) karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((S)-1-karboksietil) karbamoil]benzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1, 1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8- (N-{(R)-α-[N'-((S)-1-karboksipropil) karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((S)-1-karboksietil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin;
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((S)-1-karboksi-2-metilpropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin; i
1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil) karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin,
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

3. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-a-[*N*-((S)-1-karboksipropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

4. Spoj za upotrebu prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)-karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

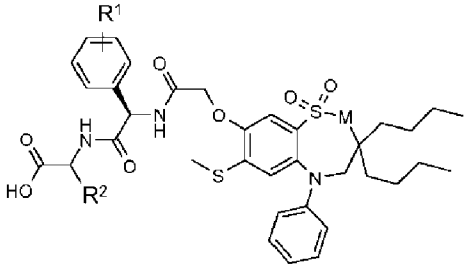
5. Spoj za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da bolest jetre je Alagilleov sindrom (ALGS).
6. Spoj za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da bolest jetre je progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC).
7. Spoj za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da bolest jetre je primana bilijarna ciroza (PBC).
8. Spoj za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da bolest jetre je primarni sklerozirajući kolangitis (PSK).
9. Spoj za upotrebu prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 4, **naznačen time** da bolest jetre je pruritus kod kolestatske bolesti jetre.
10. Farmaceutski pripravak koji sadrži spoj s formulom (II)



Formula II

pri čemu
M je CH_2 ili NH;
R^1 je H ili hidroksi;
R^2 je H, CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, ili $-CH_2CH_2SCH_3$;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,
naznačen time da je za upotrebu za sprječavanje i/ili liječenje bolesti jetre koja se bira iz skupine koju čine Alagilleov sindrom (ALGS), progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC), primana bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) i pruritus kod kolestatske bolesti jetre.

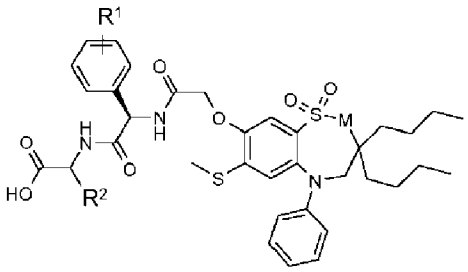
11. Farmaceutski pripravak za upotrebu prema zahtjevu 10, **naznačen time** da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((*S*)-1-karboksipropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
12. Farmaceutski pripravak za upotrebu prema zahtjevu 10, **naznačen time** da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
13. Farmaceutska kombinacija za istovremenu ili uzastopnu primjenu, koja se sastoji od spoja s formulom II



Formula II

pri čemu
M je CH_2 ili NH;
R^1 je H ili hidroksi;
R^2 je H, CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, ili $-CH_2CH_2SCH_3$;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,
i ursodeoksikolne kiseline, **naznačena time** da je za upotrebu za sprječavanje i/ili liječenje bolesti jetre koja se bira iz skupine koju čine Alagilleov sindrom (ALGS), progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC), primana bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) i pruritus kod kolestatske bolesti jetre.

14. Farmaceutska kombinacija za istovremenu ili uzastopnu primjenu, koja se sastoji od spoja s formulom II



Formula II

pri čemu
M je CH_2 ili NH;
R^1 je H ili hidroksi;
R^2 je H, CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, ili $-CH_2CH_2SCH_3$;
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol,
i nor-ursodeoksikolne kiseline, **naznačena time** da je za upotrebu za sprječavanje i/ili liječenje bolesti jetre koja se bira iz skupine koju čine Alagilleov sindrom (ALGS), progresivna obiteljska intrahepatalna kolestaza (PFIC), primana bilijarna ciroza (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) i pruritus kod kolestatske bolesti jetre.

Farmaceutska kombinacija za upotrebu prema zahtjevu 13 ili 14, naznačena time da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(*N*-{(R)-α-[*N*-((S)-1-karboksipropil)karbamoil]-4-hidroksibenzil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,2,5-benzotiadiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

15. Farmaceutska kombinacija za upotrebu prema zahtjevu 13 ili 14, **naznačena time** da spoj s formulom II je 1,1-diokso-3,3-dibutil-5-fenil-7-metiltio-8-(N-{(R)-1'-fenil-1'-[N'-(karboksimetil)karbamoil]metil}karbamoilmetoksi)-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzotiazepin, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.