



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2407475 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 1/00 (2006.01)
A61K 8/63 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
C07J 13/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2015.12.21
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2015.08.12
(86)	European Application Nr.	11181831.6
(86)	European Filing Date	2008.06.18
(87)	The European Application's Publication Date	2012.01.18
(30)	Priority	2008.04.25, GB, 0807615, 2007.06.19, US, 945035 P, 2007.08.20, US, 956875 P 2008.02.21, US, 35339, 2008.05.16, US, 153446
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Kythera Biopharmaceuticals, Inc., 30930 Russell Ranch Road, 3rd Floor, Westlake Village, CA 91362, US-USA
(72)	Inventor	Moriarty, Robert M., 3739 Michiana Drive, Michiana Shores, IN Indiana 46360-1126, US-USA David, Nathaniel E., 1471 Havenhurst Drive, Los Angeles, CA California 90046, US-USA Mahmood, Nadir Ahmeduddin, 23401 Park SorrentoNo. 22, Calabasas, CA California 91302, US-USA Prasad, Achampeta Rathan, 5-65/B V.V. Nagar StreetNo. 8Habsiguda, 500 007 Hyderabad, IN-India Swaringen, Roy A., Jr., 824 Sandlewood Drive, Durham, NC North Carolina 27712, US-USA Reid, John Gregory, 48 Arbor Way, Groton, MA 01450, US-USA Sahoo, Akhila Kumar, Plot No. LB-47Stage 1, Brit ColonyLaxmisagarBhubaneswar, 751006 Orissa, IN-India
(74)	Agent or Attorney	Orsnes Patent ApS, Forskerparken 10, DK-5230 ODENSE, Danmark

(54)	Title	Synthetic bile acid preparation
(56)	References Cited:	REICHSTEIN T. ET AL.: "Über Gallensäuren und verwandte Stoffe. 12. Mitteilung. Vereinfachte präparative Herstellung reiner Desoxy-cholsäure und eigener ihrer Derivate", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 25, no. 5, 24 October 2004 (2004-10-24), pages 797-805, XP002509789, DOI: 10.1002/hlca.19430260702 B. KOEHLIN ET AL.: "Über Gallensäuren und verwandte Stoffe. 16. Mitteilung. 3alpha,12alpha-Dioxy-cholansäure (12-epi-Desoxycholsäure)", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 25, no. 5, 1 August 1942 (1942-08-01) , pages 918-935, XP055061610, ISSN: 0018-019X, DOI: 10.1002/hlca.19420250516

J. SAWLEWICZ ET AL: "delta4-3,12-Diketo-cholensäure und Versuch zur Überführung derselben in 3,12-Diketo-allo-cholansäure", HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 20, no. 1, 1 January 1937 (1937-01-01), pages 992-998, XP055061629, ISSN: 0018-019X, DOI: 10.1002/hlca.193702001142

Louis F. Fieser ET AL: "Oxidation of Steroids. III. Selective Oxidations and Acylations in the Bile Acid Series", Journal of the American Chemical Society, vol. 72, no. 12, 19 December 1950 (1950-12-19), pages 5530-5536, XP055061601, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja01168a046

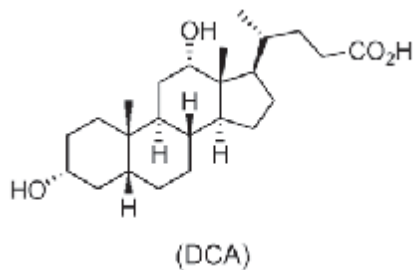
NOT UZENA MÄCKOVÁ R: "Reduction of 12-oxo derivatives of some bile acids", COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE; CZ, vol. 50, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 1239-1243, XP009169299, ISSN: 0010-0765

KUHAJDA KSENIJA ET AL: "One-pot esterification and selective 3.alpha.-acetylation of cholic and deoxycholic acid", COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, INSTITUTE OF ORGANIC CHEMISTRY & BIOCHEMISTRY, PRAGUE; CZ, vol. 61, no. 7, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 1073-1076, XP009169337, ISSN: 0010-0765, DOI: 10.1135/CCCC19961073

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/>

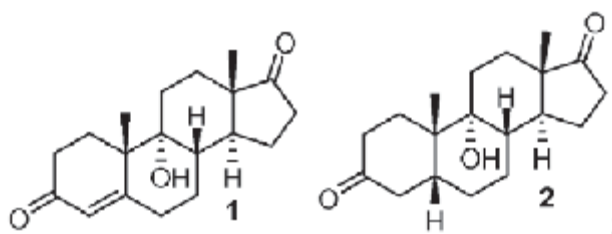
PATENTKRAV

1. En metode for å preparere deoksycholinsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

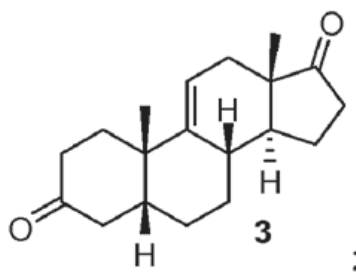


der denne metoden omfatter

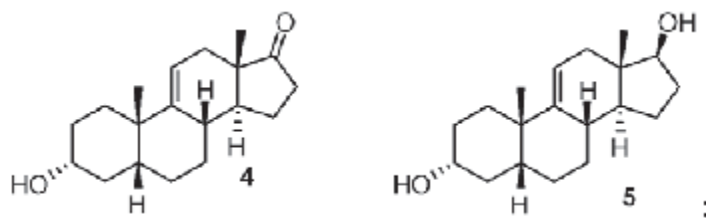
(a) å reagere 9 α -hydroksyandrost-4-en-3,17-dion 1 med H₂ under hydrogeneringsforhold for å danne forbindelsen 2



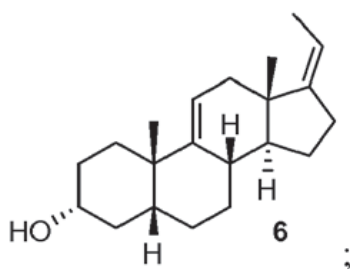
(b) å reagere forbindelsen 2 med en syre for å danne forbindelse 3



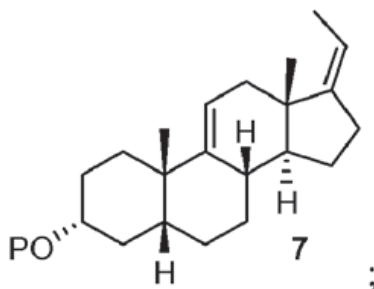
(c) for å reagere forbindelsen 3 og et reduksjonsmiddel for å danne forbindelsen 4 som en blanding av 4 og 5



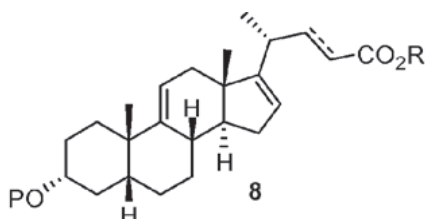
(d) å reagere forbindelsen 4 med olefineringsmiddel med to karboner under olefindanningsforhold for å danne forbindelsen 6



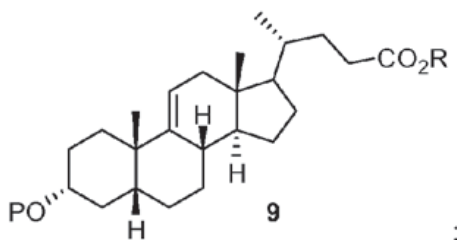
(e) å gjøre forbindelsen 6 om til en forbindelse av formel 7



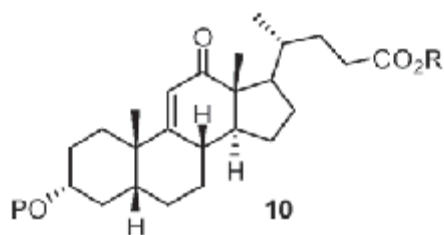
(f) å reagere forbindelsen i formel 7 med et alkylpropiolat med formelen $\text{CH}\equiv\text{CC}(\text{O})\text{OR}$ eller et alkylakrylat med formelen $\text{CH}_2=\text{CHC}(\text{O})\text{OR}$ der R er alkyl der det finnes en Lewis-syre for å danne en forbindelse av formel 8 der P er en beskyttelsesgruppe, R er alkyl og den stiplede linjen er en enkel eller dobbel binding;



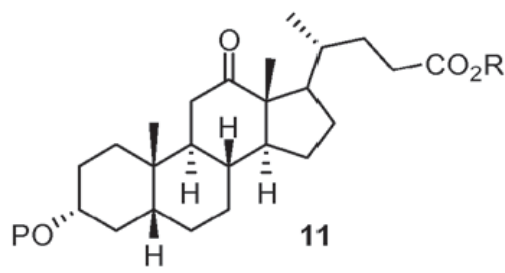
(g) å reagere forbindelsen i formel 8 med H_2 under hydrogeneringsforhold for å danne en forbindelse av formel 9 der P er en beskyttelsesgruppe og R er alkyl;



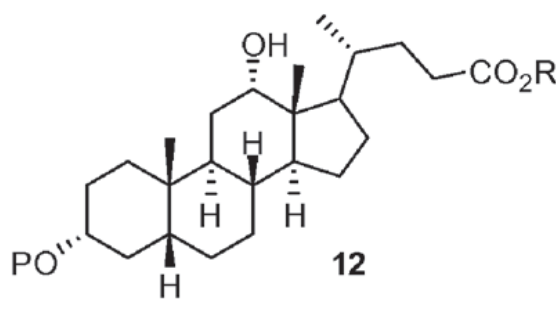
(h) å reagere forbindelsen i formel 9 med et oksideringsmiddel for å danne en forbindelse av formel 10 der P er en beskyttelsesgruppe som f.eks. acetyl og R er alkyl;



(i) å reagere forbindelsen i formel 10 med H_2 under hydrogeneringsforhold for å danne en forbindelse av formel 11 der P er en beskyttelsesgruppe og R er alkyl;



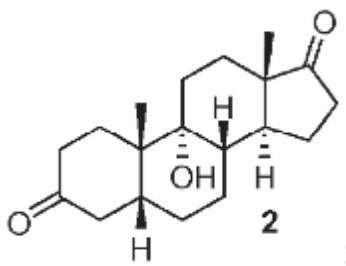
(j) å reagere forbindelsen i formel 11 med et redusjonsmiddel for å danne en forbindelse av formel 12 der P er en beskyttelsesgruppe og R er alkyl;



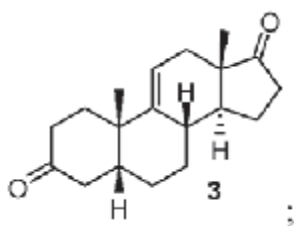
(k) å utsette forbindelsen i formel 12 til avbeskyttede forhold for å danne et ester derav og utsette den for egnede hydrolyseforhold for å danne deoksyholinsyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Metoden i krav 1 der hydrogeneringsforholdene i del (a) omfatter en Pd/C-katalysator.
3. Metoden i krav 1 der syren i del (b) er en mineralsyre som f. eks. H_2SO_4 .
4. Metoden i krav 1 der reduksjonsmidlet i del (c) er $LiAl(OtBu)_3H$.
5. Metoden i krav 1 der olefineringsmidlet med to karboner i del (d), er et Wittig-middel som f. eks. $Ph_2PCH_2CH_3^+Br^-$.
6. Metoden i krav 1 der beskyttelsesgruppen P i forbindelsen 7-12 er $-C(O)CH_3$.
7. Metoden i krav 1 der Lewis-syren i del (f) er $EtAlCl_2$.

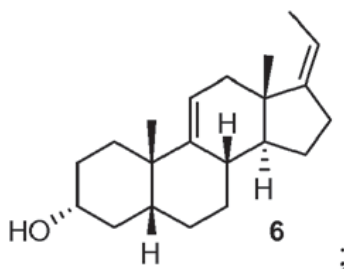
8. Metoden i krav 1 der alkylpropiolatet i del (f) er metylpropiolat.
9. Metoden i krav 1 der alkylakrylatet i del (f) er metylakrylat.
10. Metoden i 1 der hydrogeneringsforholdene i del (g) omfatter en PtO_2 - eller Pd/C -katalysator.
11. Metoden i krav 1 der oksideringsmidlet i del (h) er CrO_3 .
12. Metoden i krav 1 der hydrogeneringsforholdene i del (i) omfatter en Pd/C -katalysator.
13. Metoden i krav 1 der reduksjonsmidlet i del (j) er $\text{LiAl(OtBu)}_3\text{H}$.
14. Metoden i krav 1 der avbeskyttelsen og hydrolyseforholdene i del (k) når P er - C(O)CH_3 , å reagere forbindelse 12 med LiOH .
15. En forbindelse av formel 2



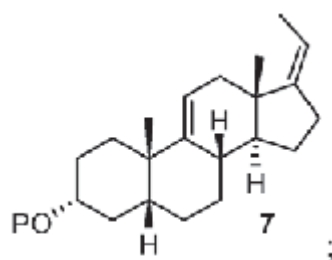
16. En forbindelse av formel 3



17. En forbindelse av formel 6

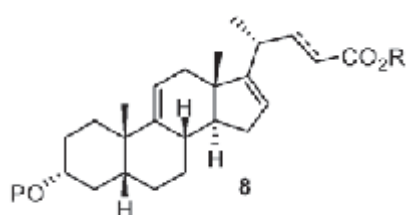


18. En forbindelse av formel 7



der P er en beskyttelsesgruppe som f.eks. acetyl.

19. En forbindelse av formel 8



der P er en beskyttelsesgruppe som f.eks. acetyl.