



NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21) Translation Published 2016.11.14

(80) Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent 2016.08.17

(86) European Application Nr. 11788533.5

(86) European Filing Date 2011.11.30

(87) The European Application's Publication Date 2013.10.09

(30) Priority 2010.11.30, EP, 10193143

(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

(73) Proprietor Dr. Falk Pharma GmbH, Leinenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, DE-Tyskland

(72) Inventor WILHELM, Rudolf, Feuerkirchweg 2a, 76476 Bischweier, DE-Tyskland
PRÖLS, Markus, Johann-von-Weerth-Str. 11, 79100 Freiburg, DE-Tyskland
FISCHER, Erik, Rosen Allé 1A, DK-3500 Vaerlose, DK-Danmark
WAENERLUND POULSEN, Heidi, Bagsværdvej 155, DK-2880 Bagsværd, DK-Danmark

(74) Agent or Attorney Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54) Title **OPTIMIZED SYNTHESIS OF PURE, NON-POLYMORPHIC, CRYSTALLINE BILE ACIDS WITH DEFINED PARTICLE SIZE**

(56) References Cited: WO-A1-2009/013334
SCHTEINGART CLAUDIO D ET AL: "Synthesis of 24-nor-5.beta.-cholan-23-oic acid derivatives: a convenient and efficient one-carbon degradation of the side chain of natural bile acids", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, AMERICAN SOCIETY FOR BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, INC, US, vol. 29, no. 10, 1 January 1988 (1988-01-01), pages 1387-1395, XP002564155, ISSN: 0022-2275
BATTA A K ET AL: "A convenient synthesis of dinorbile acids: oxidative hydrolysis of norbile acid nitriles.", STEROIDS NOV 1999 LNKD- PUBMED:10577835, vol. 64, no. 11, November 1999 (1999-11), pages 780-784, XP002652460, ISSN: 0039-128X
HALILBASIC EMINA ET AL: "Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2-/- mice.", HEPATOLOGY (BALTIMORE, MD.) JUN 2009 LNKD- PUBMED:19475687, vol. 49, no. 6, June 2009 (2009-06), pages 1972-1981, XP002652461, ISSN: 1527-3350
J. Swarbrick (Editor): "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (16th Edition)", 2007, Informa Healthcare, New York ISBN: 0-8493-9393-0 vol. 4, page 2567,
A. Osol (Editor): "Remington's Pharmaceutical Sciences", 1980, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, USA ISBN: 0-912374-02-9 page 671, 1356, 1357, 1596,

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. Kjemisk ren polymorf av Nor-UDCA, hvori den totale mengden av kjemiske urenheter er mindre enn 0,5 % basert på totalvekten av Nor-UDCA, og minst 5 60 % av polymorfpartiklene har en størrelse $< 10 \mu\text{m}$, og hvori polymorfpartiklene er karakterisert ved XRPD-topper på 11,9, 14,4, 15,3, 15,8 og $16,6 \pm 0,2$ grader 2-teta, og hvori ingen amorf Nor-UDCA i polymorfen er detekterbar ved XRPD.
- 10 2. Polymorfen ifølge krav 1, hvori den totale mengden av kjemiske urenheter er mindre enn 0,1 %, foretrukket mindre enn 0,05 %.
3. Polymorfen ifølge krav 1 eller 2, hvori Nor-UDCA er i sin vannfrie form.
- 15 4. Polymorfen ifølge krav 1, karakterisert ved XRPD-mønsteret som vist i figur 5.
5. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som har en volumvektet gjennomsnittlig partikkeldiameter D50 på mindre enn $10 \mu\text{m}$ og/eller en volumvektet gjennomsnittlig partikkeldiameter D95 på mindre enn 20 $30 \mu\text{m}$.
6. Farmasøytisk sammensetning omfattende polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5.
- 25 7. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6, hvori partikkelstørrelsesfordelingen i den farmasøytiske sammensetningen omfatter minst 60 % partikler med en størrelse $< 10 \mu\text{m}$.
8. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller den 30 farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 eller 7, for anvendelse i behandling av kolestatisk leversykdom, hvori den kolestatiske leversykdommen foretrukket er valgt fra gruppen bestående av primær biliær kirrose (PBC), primær skleroserende kolangitt (PSC), autoimmun hepatitt (AIH) og overlappingssyndromer, inkludert AIH-overlappingssyndromer.
- 35 9. Polymorfen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller den farmasøytiske sammensetningen ifølge krav 6 eller 7, for anvendelse i

behandling av metabolisk leversykdom og/eller arteriosklerose, hvori den metaboliske leversykdommen foretrukket er valgt blant ikke-alkoholisk steato-hepatitt og alkoholisk steato-hepatitt.

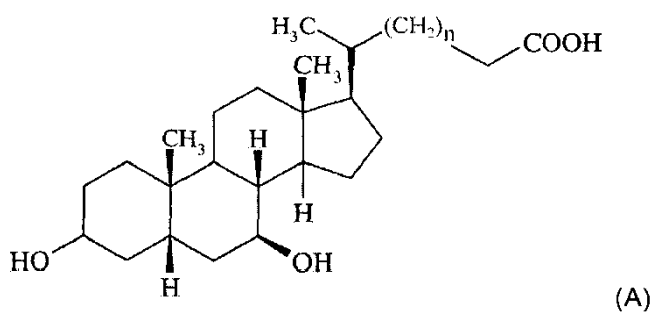
5 10. Den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, som er formulert for oral, parenteral, subkutan, intravenøs, intramuskulær, nasal, topisk eller rektal administrering, og/eller som omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter.

10 11. Fremgangsmåte for fremstilling av en ren polymorf av Nor-UDCA, omfattende følgende trinn:
 - å krystallisere kaliumsaltet av Nor-UDCA; og
 - eventuelt å løse opp kaliumsaltet i et løsemiddel og å surgjøre oppløsningen for å oppnå ren Nor-UDCA.

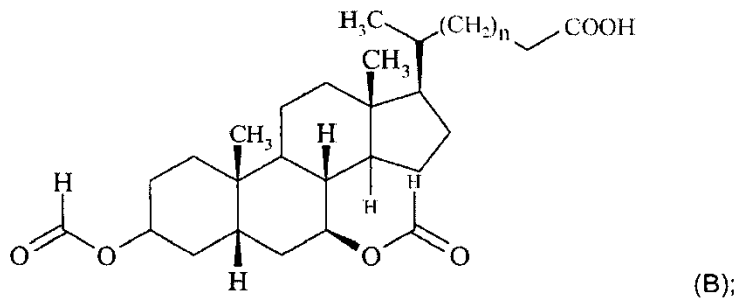
15 12. Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvori løsemiddelet er en blanding av vann og aceton, og hvori utfellingen utføres ved å surgjøre oppløsningen for å få en pH innenfor området 1 til 2.

20 13. Fremgangsmåten ifølge krav 11 eller 12, ytterligere omfattende følgende trinn:

(a) å omdanne en forbindelse med formelen (A)

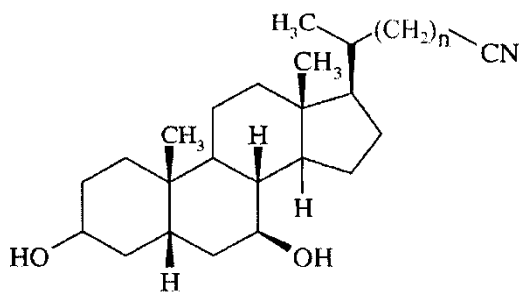


til en forbindelse med formelen (B)



3

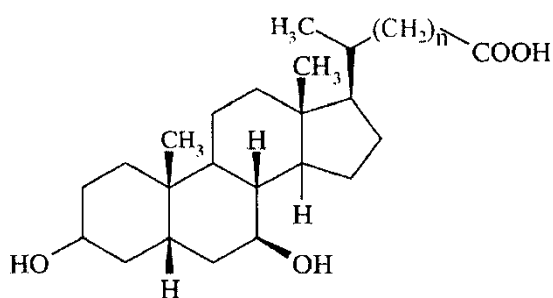
(b) å omdanne forbindelsen med formelen (B) til en forbindelse med formelen (C)



(C);

(c) å omdanne forbindelsen med formelen (C) til en forbindelse med formelen (D) i ubearbeidet form.

5



(D);

og

(d) å behandle forbindelsen med formelen (D) i ubearbeidet form med KOH under betingelser egnet til å krystallisere kaliumsaltet av Nor-UDCA; hvori n er 1.

10

14. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 11 til 13, karakterisert ved at den ikke omfatter et maletrinn og/eller et mikroniseringstrinn.