



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2997035 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
C07J 31/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.08.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.03.28
(86)	European Application Nr.	14723820.8
(86)	European Filing Date	2014.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2016.03.23
(30)	Priority	2013.05.14, US, 201361823169 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
(73)	Proprietor	Intercept Pharmaceuticals, Inc., 10 Hudson Yards, 37th Floor, New York, NY 10001, US-USA
(72)	Inventor	PELLICCIARI, Roberto, TES Pharma S.r.l.via Settevalli 556, I-06129 Perugia, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

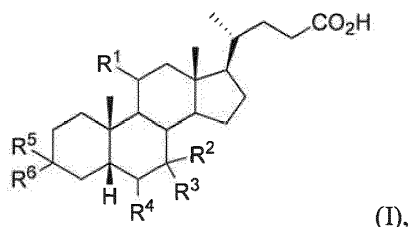
(54)	Title	11-HYDROXYL-6-SUBSTITUTED-DERIVATIVES OF BILE ACIDS AND AMINO ACID CONJUGATES THEREOF AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS
(56)	References Cited:	EP-A1- 0 124 903, EP-A1- 1 568 706, WO-A2-2004/007521, SIMONA DE MARINO ET AL: "Theonellasterols and Conicasterols from Theonella swinhoei . Novel Marine Natural Ligands for Human Nuclear Receptors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 54, no. 8, 28 April 2011 (2011-04-28) , pages 3065-3075, XP55128555, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200169t, HITOSHI ISHIDA ET AL: "Study on the Bile Salts from Sunfish, Mola mola L. I. The Structures of Sodium Cyprinol Sulfates, the Sodium Salt of a New Bile Acid Conjugated with Taurine, and a New Bile Alcohol and Its New Sodium Sulfates.", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 46, no. 1, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 12-16, XP55128539, ISSN: 0009-2363, DOI: 10.1248/cpb.46.12, WILLIAM P LONG ET AL: "PARTIAL SYNTHESIS OF COMPOUNDS RELATED TO ADRENAL CORTICAL HORMONES: III.

PREPARATION OF 3([alpha]), 11([alpha])-DIHYDROXYCHOLANIC ACID", J. BIOL. CHEM., vol. 162, no. 3, 1 March 1946 (1946-03-01), pages 511-519, XP55128534,, PELLICCIARI R ET AL: "Bile Acid Derivatives as Ligands of the Farnesoid X Receptor. Synthesis, Evaluation, and Structure-Activity Relationship of a Series of Body and Side Chain Modified Analogues of Chenodeoxycholic Acid", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 47, 23 July 2004 (2004-07-23), pages 4559-4569, XP002370634, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM049904B, US-A- 2 802 775

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

5

1. Forbindelse med formel I:

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav, hvori:

R^1 er hydroksyl;

10 R^2 er hydrogen, hydroksyl, alkyl, eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^a ;

R^3 er hydrogen, hydroksyl, alkyl, eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^b ;

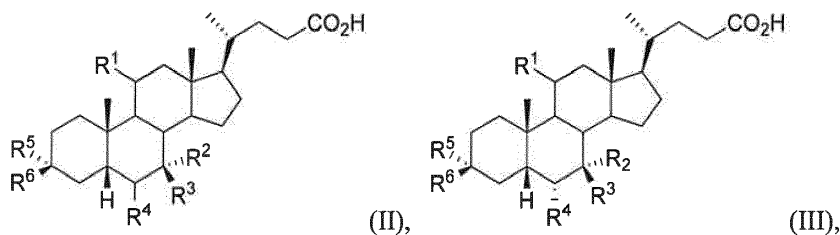
15 R^4 er alkyl, alkenyl, alkynyl eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^c ;

R^a , R^b , og R^c er hver uavhengig halogen eller hydroksyl;

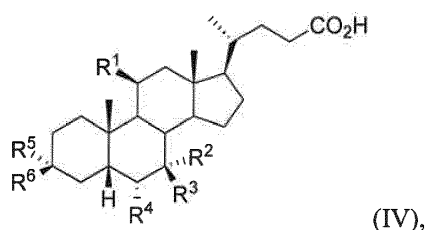
R^5 er hydroksyl, OSO_3H , OSO_3^- , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , OPO_3^{2-} , eller hydrogen; og

R^6 er hydroksyl, OSO_3H , OSO_3^- , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , OPO_3^{2-} , eller hydrogen;

20 eller tatt sammen danner R^5 og R^6 sammen med karbonatomet som de er festet til, et karbonyl.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, som har formelen:

eller



25

eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat av en hvilken som

helst derav.

3. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori én av R^2 eller R^3 er hydroksyl eller halogen, og de gjenværende R^2 eller R^3 er hydrogen eller usubstituert alkyl.

5

4. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-3, hvori én av R^2 eller R^3 er hydroksyl, og den gjenværende R^2 eller R^3 er hydrogen.

5. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-4, hvori én av R^5 eller R^6 er hydroksyl, og den gjenværende R^5 eller R^6 er hydrogen.

10

6. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-3, hvori R^2 er hydroksyl eller halogen.

7. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, hvori R^3 er hydrogen eller usubstituert alkyl.

15

8. Forbindelsen ifølge krav 7, hvori R^3 er metyl.

9. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-7, hvori R^2 er hydroksyl og R^3 er hydrogen.

10. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-9, hvori R^5 er hydroksyl.

20

11. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-10, hvori R^6 er hydrogen.

12. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-7 og 9-11, hvori hver av R^2 og R^5 er hydroksyl, og hver av R^3 og R^6 er hydrogen.

25

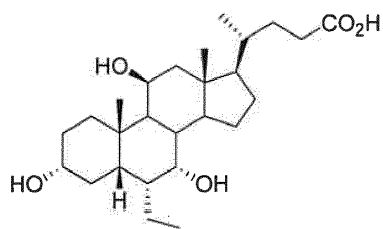
13. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-12, hvori R^4 er alkyl.

14. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-13, hvori R^4 er usubstituert alkyl.

30

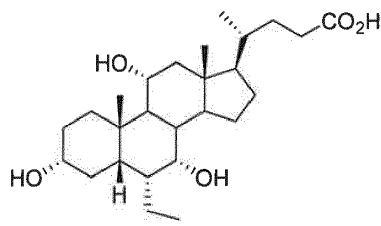
15. Forbindelsen ifølge ett av kravene 1-14, hvori R^4 er etyl.

16. Forbindelse ifølge krav 1 med den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav.

17. Forbindelse ifølge krav 1 med den følgende formelen:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav.

18. Farmasøytisk sammensetning som omfatter forbindelsen ifølge ett av kravene 1-17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav, og en farmasøytisk akseptabel eksipiens.

10

19. Forbindelse ifølge ett av kravene 1-17 for anvendelse ved behandling eller forebygging av en sykdom eller tilstand mediert av FXR hos et individ.

20. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 19, hvori sykdommen eller tilstanden mediert av FXR er valgt fra kardiovaskulær sykdom, kronisk leversykdom, lipidforstyrrelse, gastrointestinal sykdom, nyresykdom, metabolsk sykdom, kreft og nevrologisk sykdom.

15