



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3149019 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)

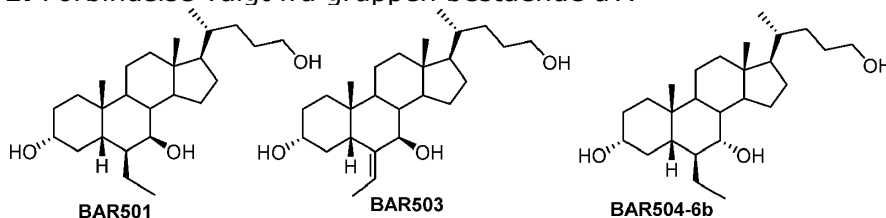
Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.03.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.12.04
(86)	European Application Nr.	15731260.4
(86)	European Filing Date	2015.05.28
(87)	The European Application's Publication Date	2017.04.05
(30)	Priority	2014.05.29, IT, FI20140130
(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
(73)	Proprietor	Bar Pharmaceuticals S.r.l., Via Sicilia, 2, 42124 Reggio Nell'Emilia, Italia
(72)	Inventor	ZAMPELLA, Angela, Via Luigia Sanfelice 71, 80127 Napoli, Italia FIORUCCI, Stefano, Via Assisi, 70, 06100 Perugia, Italia
(74)	Agent or Attorney	ZACCO NORWAY AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	CHOLANE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT AND/OR PREVENTION OF FXR AND TGR5/GPBAR1 MEDIATED DISEASES
(56)	References Cited:	US-A1- 2008 119 443 CARMEN FESTA ET AL: "Exploitation of Cholane Scaffold for the Discovery of Potent and Selective Farnesoid X Receptor (FXR) and G-Protein Coupled Bile Acid Receptor 1 (GP-BAR1) Ligands", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 20, 23 October 2014 (2014-10- 23), pages 8477-8495, XP55165458, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm501273r Y. IGUCHI ET AL: "Bile alcohols function as the ligands of membrane-type bile acid-activated G protein-coupled receptor", THE JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 51, no. 6, 18 December 2009 (2009-12-18), pages 1432-1441, XP55165536, ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M004051

- HSIEH H-P ET AL: "SYNTHESIS AND DNA BINDING PROPERTIES OF C3-, C12-, AND C24-SUBSTITUTED AMINO-STERIODS DERIVED FROM BILE ACIDS", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 3, no. 6, 1 June 1995 (1995-06-01), pages 823-838, XP000980487, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/0968-0896(95)00060-T
- Gideon M. Hirschfield ET AL: "Efficacy of Obeticholic Acid in Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid", GASTROENTEROLOGY, vol. 148, no. 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 751-761.e8, XP055468420, US ISSN: 0016-5085, DOI: 10.1053/j.gastro.2014.12.005
- RHISHIKESH THAKARE ET AL: "Species differences in bile acids II. Bile acid metabolism", JOURNAL OF APPLIED TOXICOLOGY., vol. 38, no. 10, 29 May 2018 (2018-05-29), pages 1336-1352, XP55586910, GB ISSN: 0260-437X, DOI: 10.1002/jat.3645
- G. Rizzo ET AL: "Functional Characterization of the Semisynthetic Bile Acid Derivative INT-767, a Dual Farnesoid X Receptor and TGR5 Agonist", MOLECULAR PHARMACOLOGY, vol. 78, no. 4, 14 July 2010 (2010-07-14), pages 617-630, XP055240952, US ISSN: 0026-895X, DOI: 10.1124/mol.110.064501
- CLAUDIO D'AMORE ET AL: "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Potent Dual Agonists of Nuclear and Membrane Bile Acid Receptors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 3, 13 February 2014 (2014-02-13), pages 937-954, XP055165457, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401873d
- SATO HIROYUKI ET AL: "Novel potent and selective bile acid derivatives as TGR5 agonists: biological screening, structure-activity relationships, and molecular modeling studies", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, no. 6, 27 March 2008 (2008-03-27), pages 1831-1841, XP002520339, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM7015864 [retrieved on 2008-02-29]
- T. FUJINO ET AL: "Structure-activity relationship of bile acids and bile acid analogs in regard to FXR activation", JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 45, no. 1, 1 January 2004 (2004-01-01), pages 132-138, XP55220806, US ISSN: 0022-2275, DOI: 10.1194/jlr.M300215-JLR200
- FUKUCHI J ET AL: "5beta-Cholane activators of the farnesol X receptor", JOURNAL OF STEROID BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY, ELSEVIER SCIENCE LTD., OXFORD, GB, vol. 94, no. 4, 1 March 2005 (2005-03-01), pages 311-318, XP027785865, ISSN: 0960-0760 [retrieved on 2005-03-01]
- VALENTINA SEPE ET AL: "Modification on Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Scaffold. Discovery of Bile Acid Derivatives As Selective Agonists of Cell-Surface G-Protein Coupled Bile Acid Receptor 1 (GP-BAR1)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 18, 25 September 2014 (2014-09-25), pages 7687-7701, XP55165539, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm500889f
- SABRINA CIPRIANI ET AL: "Impaired Itching Perception in Murine Models of Cholestasis Is Supported by Dysregulation of GPBAR1 Signaling", PLOS ONE, vol. 10, no. 7, 15 July 2015 (2015-07-15), page e0129866, XP055468425, DOI: 10.1371/journal.pone.0129866
- A. RODA ET AL: "Semisynthetic Bile Acid FXR and TGR5 Agonists: Physicochemical Properties, Pharmacokinetics, and Metabolism in the Rat", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 350, no. 1, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 56-68, XP055518063, DOI: 10.1124/jpet.114.214650
- PELLICCIARI R ET AL: "6alpha-Ethyl-Chenodeoxycholic Acid (6-ECDCA), a potent and selective FXR agonist endowed with anticholestatic activity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 45, no. 17, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 3569-3572, XP002287455, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM025529G

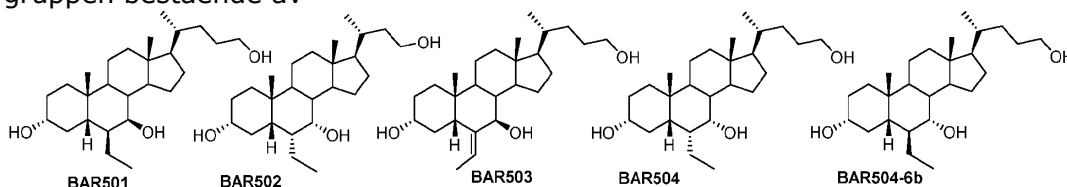
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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 valgt fra gruppen bestående av:

5

2. Forbindelsen ifølge krav 1, der forbindelsen er 6β-etyl-3α,7β-dihydroksy-5β-kolan-24-ol.

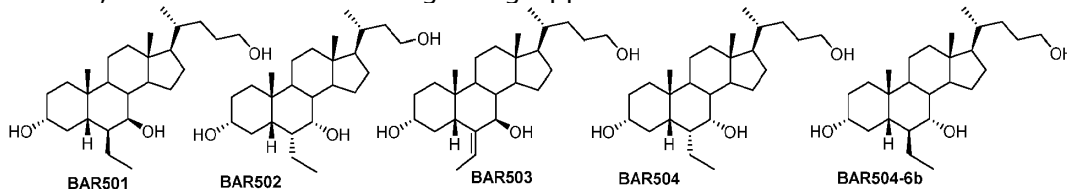
10

3. Forbindelse for anvendelse som medikament, der forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av

15

4. Forbindelse for anvendelse som medikament ifølge krav 3, der forbindelsen er valgt i gruppen bestående av 6β-etyl-3α,7β-dihydroksy-5β-kolan-24-ol og 6α-etyl-3α,7α-dihydroksy-24-nor-5β-kolan-23-ol.

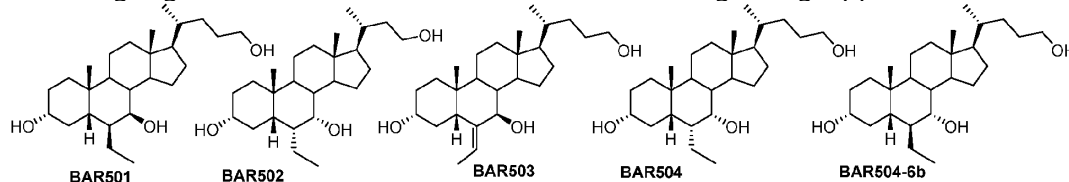
20

5. Forbindelse for anvendelse som FXR- og/eller TGR5/GPBAR1-modulator i forebygging og/eller behandling av gastrointestinale lidelser, leversykdommer, kardiovaskulære sykdommer, aterosklerose, metabolske sykdommer, infeksjonssykdommer, kreft, nyrelidelser, inflammatoriske lidelser og nevrologiske lidelser, der forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av

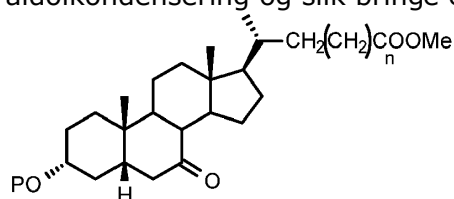
25

6. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse valgt fra gruppen bestående av BAR501, BAR503 og BAR504-6b som definert i krav 1 og minst én annen farmasøytisk ingrediens.

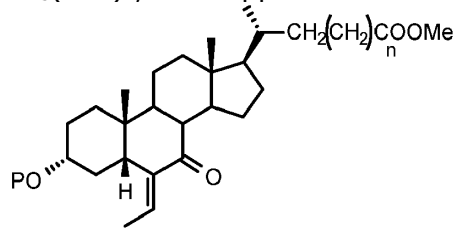
5 **7.** Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse valgt fra gruppen bestående av



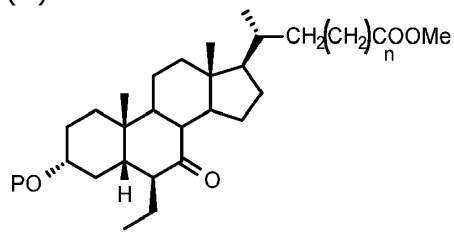
der fremgangsmåten omfatter å utsette en forbindelse med formel (VIII) for aldolkondensering og slik bringe en forbindelse med formel (VIII)



10 hvori n er 0 eller 1, P er en hydroksylbeskyttelsesgruppe, i kontakt med alkylitium, slik som nBuLi, og deretter med acetaldehyd, foretrukket også i nærvær av $\text{BF}_3(\text{OEt})_2$, for å oppnå en forbindelse med formel (IX)

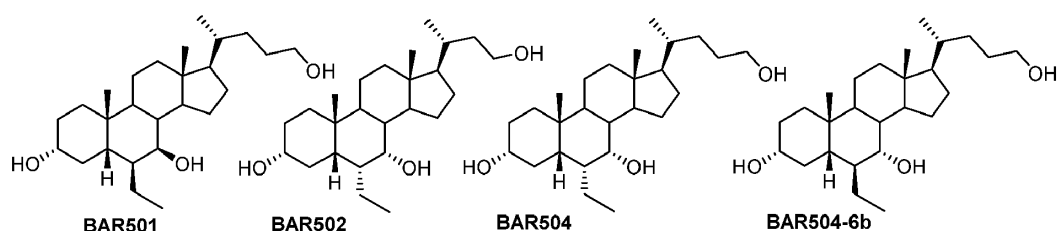


15 hvori n og P er som beskrevet ovenfor, og deretter å utsette forbindelsen med formel (IX) for katalytisk hydrogenering, for å oppnå en forbindelse med formel (X)



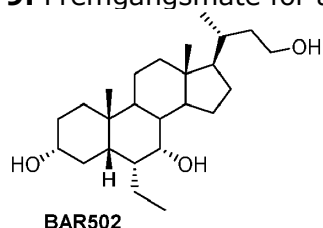
20 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7 for å fremstille en forbindelse valgt fra gruppen bestående av

3

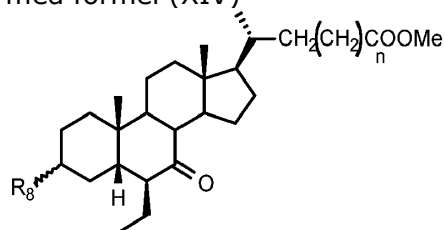


hvor i forbindelsen med formel (X) utsettes for reduksjon av karbonyl ved C7 ved å bringe forbindelsen med formel (X) i kontakt med NaBH_4 eller $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ for å oppnå en blanding av alfa-OH og beta-OH ved C7; og deretter utsettes for behandling med LiBH_4 som fullstendig reduserer metylesterfunksjonen på sidekjeden til $-\text{CH}_2\text{OH}$.

9. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med formel

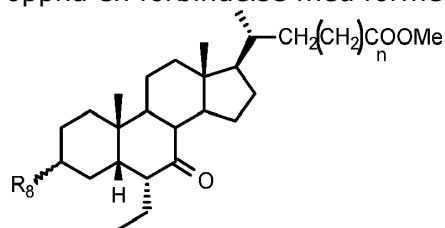


der fremgangsmåten omfatter å bringe i kontakt med MeONa/MeOH en forbindelse med formel (XIV)



(XIV)

hvor i n er 0, R_8 er OAc , for å oppnå epimerisering av C6-stereosenteret og slik oppnå en forbindelse med formel (XI)



(XI)

hvor i behandlingen med MeONa/MeOH samtidig muliggjør hydrolyse av C3-acetoksygruppen.

10. Fremgangsmåten ifølge krav 9, hvor i en reduksjon av karbonyl ved C7 oppnås ved å bringe en forbindelse med formel (XI) eller tilsvarende forbindelse med COOH på sidekjeden, i kontakt med LiBH_4 og derved oppnå nesten utelukkende alfa-OH ved C7; hvor i behandlingen med LiBH_4 samtidig reduserer, hvis den er til

stede, metylesterfunksjonen på sidekjeden til - CH₂OH og avbeskytter OAc hvis den er til stede ved C3.