



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3336097 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07J 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.01.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.08.19
(86)	European Application Nr.	17202916.7
(86)	European Filing Date	2013.06.17
(87)	The European Application's Publication Date	2018.06.20
(30)	Priority	2012.06.19, US, 201261661531 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
(73)	Proprietor	Intercept Pharmaceuticals, Inc., 10 Hudson Yards, 37th Floor, New York, NY 10001, USA
(72)	Inventor	STEINER, André, PharmaZell GmbH Rosenheimer Str. 43, 83064 Raubling, Tyskland WAENERLUND POULSEN, Heidi, FeF Chemicals A/S Kobenhavnsvej 216, 4600 Køge, Danmark JOLIBOIS, Emilie, Pharmorphix Ltd. 250 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, CB4 0WE, Storbritannia REWOLINSKI, Melissa, 4760 Eastgate Mall, San Diego, CA 92121, USA GROSS, Ralf, PharmaZell GmbH Rosenheimer Str. 43, 83064 Raubling, Tyskland SHARP, Emma, Pharmorphix Ltd. 250 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, CB4 0WE, Storbritannia DUBAS-FISHER, Fiona, Pharmorphix Ltd. 250 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, CB4 0WE, Storbritannia EBERLIN, Alex, Pharmorphix Ltd. 250 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge, CB4 0WE, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Title	PREPARATION OF THE NON-CRYSTALLINE FORM OF OBETICHOLIC ACID
------	-------	--

(56)	References	
	Cited:	EP-A1- 1 568 706 WO-A2-2006/122977 SEPE V ET AL: "Conicasterol E, a small heterodimer partner sparing farnesoid X receptor

modulator endowed with a pregnane X receptor agonistic activity, from the marine sponge *Theonella swinhoei*", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 55, no. 1, 12 January 2012 (2012-01-12), pages 84-93, XP002711362, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM201004P [retrieved on 2011-11-29]
GIOIELLO ANTIMO ET AL: "Extending SAR of bile acids as FXR ligands: discovery of 23N-(carbocinnamyloxy)-3[alpha],7[alpha]-dihydroxy-6[alpha]-ethyl-24-nor-5[beta]-cholestan-23-amine", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 19, no. 8, 15 April 2011 (2011-04-15), pages 2650-2658, XP002711363, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2011.03.004 [retrieved on 2011-03-10]

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 fremgangsmåte for fremstilling av ikke-krystallinsk obetikolsyre, som omfatter trinnene av:

- a) reagering av 3 α -hydroksy-6 α -etyl-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre med NaBH₄ ved en temperatur fra ca. 85 °C til ca. 110 °C i en basisk, vandig løsning for å danne obetikolsyre;
- b) avkjøling av blandingen til ca. 80 °C og overføring av den til en avkjølt reaktor, etterfulgt av avkjøling av blandingen, som inneholder obetikolsyren, til ca. 20 °C til ca. 60 °C,
- c) tilsetning av n-butylacetat og en syre til blandingen,
- d) separering av organisk fase, som inneholder obetikolsyre, og konsentrering av den organiske fasen ved destillasjon for å danne en rest,
- e) eventuelt tilsetning av n-butylacetat til resten og konsentrering, igjen ved destillasjon,
- f) tilsetning av n-butylacetat til resten og deretter langsomt nedkjøling,
- g) krystallisering av obetikolsyre,
- h) isolering av krystallinsk obetikolsyre,
- i) vasking av den resulterende, krystallinske obetikolsyren med n-butylacetat,
- j) tørking av den krystallinske obetikolsyren under vakuum, og
- k) omdanning av den krystallinske obetikolsyren til ikke-krystallinsk obetikolsyre.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som videre omfatter trinnet av reagering av E-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre med Pd/C og hydrogen-gass for å danne 3 α -hydroksy-6 α -etyl-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, som videre omfatter trinnet av reagering av E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylyremetylester med NaOH for å danne E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvor E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre blir krystallisert ved bruk av etanol for å danne E-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylsyre.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 4, som videre omfatter trinnet av

reagering av 3 α ,7-ditrimetylsilyloksi-5 β -kolan-6-en-24-karboksylysyremetyler med CH₃CHO for å danne E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, som videre omfatter trinnet av: reagering av 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler med Li[N(CH(CH₃)₂)₂] og Si(CH₃)₃Cl for å danne 3 α ,7-ditrimetylsilyloksi-5 β -kol-6-en-24-karboksylysyremetyler.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, som videre omfatter trinnet av: reagering av 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyre med CH₃OH og H₂SO₄ for å danne 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler.

8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 2-7, hvor reagering av E-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyre med Pd/C og hydrogengass for å danne 3 α -hydroksy-6 α -etyl-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyre blir utført ved en temperatur fra ca. 90 °C til ca. 110 °C.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 3-8, hvor reagering av E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler med NaOH for å danne E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyre blir utført ved en temperatur fra ca. 20 °C til ca. 60 °C.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 5-9, hvor reagering av 3 α ,7-ditrimetylsilyloksi-5 β -kol-6-en-24-karboksylysyremetyler med CH₃CHO for å danne E/Z-3 α -hydroksy-6-etyliden-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler blir utført i et polart, aprotisk løsemiddel ved en temperatur på ca. -50 °C til ca. -70 °C i nærvær av BF₃.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 6-10, hvor reagering av 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler med Li[N(CH(CH₃)₂)₂] og Si(CH₃)₃Cl for å danne 3 α ,7-ditrimetylsilyloksi-5 β -kol-6-en-24-karboksylysyremetyler blir utført i et polart, aprotisk løsemiddel ved en temperatur fra ca. -10 °C til ca. -30 °C.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7-11, hvor ved reagering av 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyre med CH₃OH og H₂SO₄ for å danne 3 α -hydroksy-7-keto-5 β -kolan-24-karboksylysyremetyler, blir reaksjonsblandingen varmet opp i ca. 3 timer og pH-en i reaksjonsblandingen blir justert med en vandig, basisk løsning til en pH-verdi på ca. 6,5 til ca. 8,0.