



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3360881 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.03.29
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.09
(86)	European Application Nr.	18163622.6
(86)	European Filing Date	2014.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2018.08.15
(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
(62)	Divided application	EP2997035, 2014.05.14
(73)	Proprietor	Intercept Pharmaceuticals, Inc., 10 Hudson Yards, 37th FL, New York, NY 10001, USA
(72)	Inventor	PELLICCIARI, Roberto, via Palmiro Togliatti 20, 06073 Loc, TaverneCorciano (Perugia), 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
 WO-A2-2004/007521
 US-A- 2 802 775
 EP-A1- 1 568 706

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

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, XP055128539, ISSN: 0009-2363, DOI: 10.1248/cpb.46.12

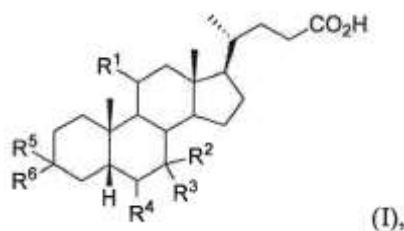
WILLIAM P LONG ET AL: "PARTIAL SYNTHESIS OF COMPOUNDS RELATED TO ADRENAL CORTICAL HORMONES: III. PREPARATION OF 3([alpha]), 11([alpha])-DIHYDROXYCHOLANIC ACID", J. BIOL. CHEM., vol. 162, no. 3, 1 March 1946 (1946-03-01) , pages 511-519, XP055128534,

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, XP055128555, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm200169t

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 av formel I:



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

R^1 er hydroksyl;

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 ;

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

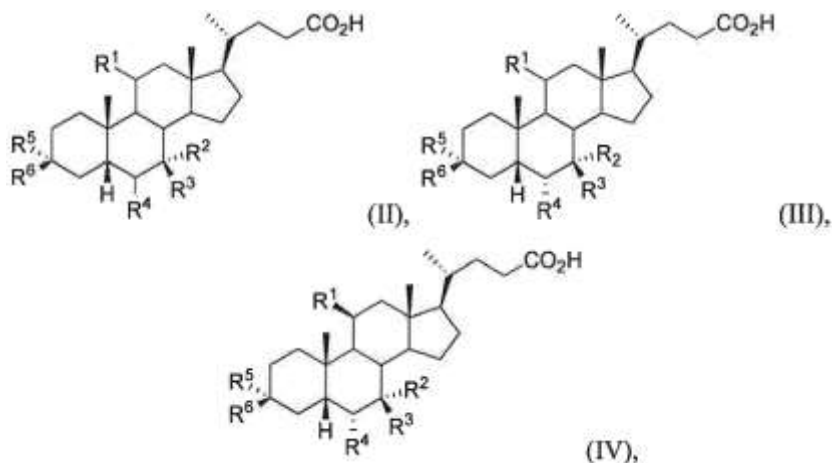
R^a , R^b , og R^c er hver uavhengig halogen eller hydroksyl;

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;

eller tatt sammen danner R^5 og R^6 sammen med karbonatomet som de er festet til, et karbonyl, for anvendelse ved behandling eller forebygging av en kronisk leversykdom valgt fra primær biliær cirrhose (PBC), cerebrotendinøs xantomatose (CTX), primær skleroserende kolangitt (PSC), legemiddelindusert kolestase, intrahepatisk kolestase av graviditet, parenteral ernæringsforbundet kolestase (PNAC), bakteriell gjengroing eller sepsisforbundet kolestase, autoimmun hepatitt, kronisk viral hepatitt, alkoholisk leversykdom, alkoholfri fettleversykdom (NAFLD), alkoholfri steatohepatitt (NASH), levertransplantasjonsforbundet transplantat-mot-vert-sykdom, regenerering av levertransplantat fra levende donor, medfødt hepatisk fibrose, koledokolitias, granulomatøs leversykdom, intra- eller ekstrahepatisk malignitet, Sjögrens syndrom, sarkoidose, Wilsons sykdom, Gauchers sykdom, hemokromatose og alfa-1-antitrypsinmangel.

2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, som har formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav.

3. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–2, hvori én av R² eller R³ er hydroksyl, og den gjenværende R² eller R³ er hydrogen.

4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori én av R⁵ eller R⁶ er hydroksyl, og den gjenværende R⁵ eller R⁶ er hydrogen.

5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori R² er hydroksyl og R³ er hydrogen.

6. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori R⁵ er hydroksyl og R⁶ er hydrogen.

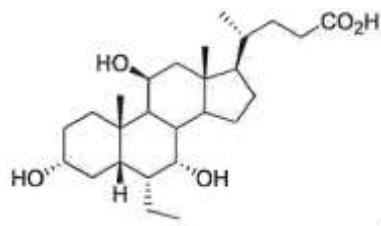
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori R² og R⁵ hver er hydroksyl og R³ og R⁶ hver er hydrogen.

8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori R⁴ er alkyl.

9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori R⁴ er usubstituert alkyl.

10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori R⁴ er etyl.

11. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, som har den følgende formelen:



eller et farmasøytisk akseptabelt salt, solvat eller aminosyrekonjugat derav.

12. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori den kroniske leversykdommen er primær biliær cirrhose (PBC).

13. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori den kroniske leversykdommen er alkoholisk leversykdom.

14. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori den kroniske leversykdommen er alkoholfri steatohepatitt (NASH).

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, hvori den kroniske leversykdommen er alkoholfri fettleversykdom (NAFLD).