



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3848038 B1

NORWAY

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 31/575 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01) C07J 9/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01) C07J 41/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01) C07J 31/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01) C07J 71/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2023.03.13
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2022.11.09
(86)	European Application Nr.	20211780.0
(86)	European Filing Date	2014.05.14
(87)	The European Application's Publication Date	2021.07.14
(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	EP3360881, 2014.05.14
(73)	Proprietor	Intercept Pharmaceuticals, Inc., 305 Madison Avenue, Morristown NJ 07960, USA
(72)	Inventor	PELLICCIARI, Roberto, via Palmiro Togliatti 20, 06073 Loc, Taverne Corciano (Perugia), Italia
(74)	Agent or Attorney	PLOUGMANN VINGTOFT, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

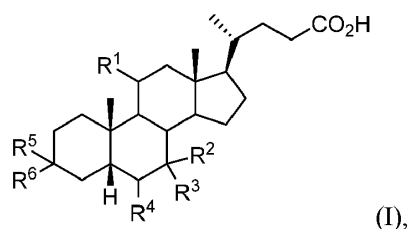
(54)	Title	11-HYDROXYL-6-SUBSTITUTED-DERIVATIVES OF BILE ACIDS AND AMINO ACID CONJUGATES THEREOF AS FARNESOID X RECEPTOR MODULATORS
(56)	References Cited:	EP-B1- 1 734 970, WO-A2-2004/007521, EP-A2- 1 734 970, EP-B1- 3 175 855, EP-A1- 1 568 706, US-A- 2 802 775, EP-A1- 0 124 903 WILLIAM P LONG ET AL: "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, 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 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

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

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:



(I),

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

R¹ er hydroksyl;

R² er hydrogen, hydroksyl, alkyl, eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^a;

R³ er hydrogen, hydroksyl, alkyl, eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^b;

R⁴ er alkyl, alkenyl, alkynyl eller halogen, hvori alkylet er usubstituert eller substituert med én eller flere R^c;

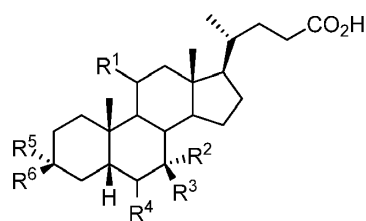
R^a, R^b, og R^c er hver uavhengig halogen eller hydroksyl;

R⁵ er hydroksyl, OSO₃H, OSO₃⁻, OCOCH₃, OPO₃H₂, OPO₃²⁻, eller hydrogen; og

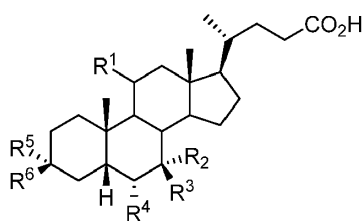
R⁶ er hydroksyl, OSO₃H, OSO₃⁻, OCOCH₃, OPO₃H₂, OPO₃²⁻ eller hydrogen;

eller tatt sammen danner R⁵ og R⁶ med karbonatomet som de er festet til et karbonyl, for anvendelse ved behandling eller forebygging av fibrose eller ett eller flere symptomer på intrahepatisk kolestase eller ekstrahepatisk kolestase.

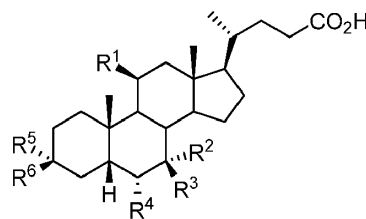
2. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 1, som har formelen:



(II),



(III), eller

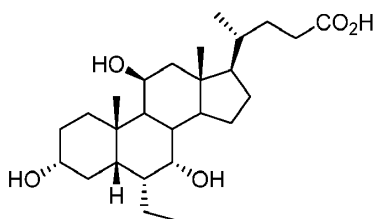


(IV),

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 R^2 eller R^3 er hydroksyl, og den gjenværende R^2 eller R^3 er hydrogen.
4. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–3, hvori én av R^5 eller R^6 er hydroksyl, og den gjenværende R^5 eller R^6 er hydrogen.
5. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–4, hvori R^2 er hydroksyl og R^3 er hydrogen.
6. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–5, hvori R^5 er hydroksyl og R^6 er hydrogen.
7. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–6, hvori R^2 og R^5 hver er hydroksyl og R^3 og R^6 hver er hydrogen.
8. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–7, hvori R^4 er alkyl.
9. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–8, hvori R^4 er usubstituert alkyl.
10. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–9, hvori R^4 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, for anvendelse ved behandling eller forebygging av fibrose.

13. Forbindelsen for anvendelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1–11, for anvendelse ved behandling eller forebygging av ett eller flere symptomer på intrahepatisk kolestase eller ekstrahepatisk kolestase.

14. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvori fibrosen er fibrose som følge av patologiske tilstander eller sykdommer, fibrose som følge av fysisk traume, fibrose som følge av strålingsskade, fibrose som følge av eksponering for kjemoterapeutika, leverfibrose, fibrose i nyrene, fibrose i lungene eller fibrose i tarmen.

15. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvori fibrosen skyldes en sykdom valgt fra primær biliær cirrhose, primær skleroserende kolangitt, fettlever, fedme, ikke-alkoholisk steatohepatitt, cystisk fibrose, hemokromatose, autoimmun hepatitt og steatohepatitt.

16. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 12, hvori fibrosen er fibrose sekundær til kirurgisk arrdannelse, utilsiktet fysisk traume, brannskader eller hypertrofisk arrdannelse.

17. Forbindelsen for anvendelse ifølge krav 13, hvori det ene eller flere symptomene på intrahepatisk kolestase eller ekstrahepatisk kolestase er biliær atresi, obstetrisk kolestase, neonatal kolestase, legemiddelindusert kolestase eller kolestase som oppstår fra hepatitt C-infeksjon.