



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2137202 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 19/16 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

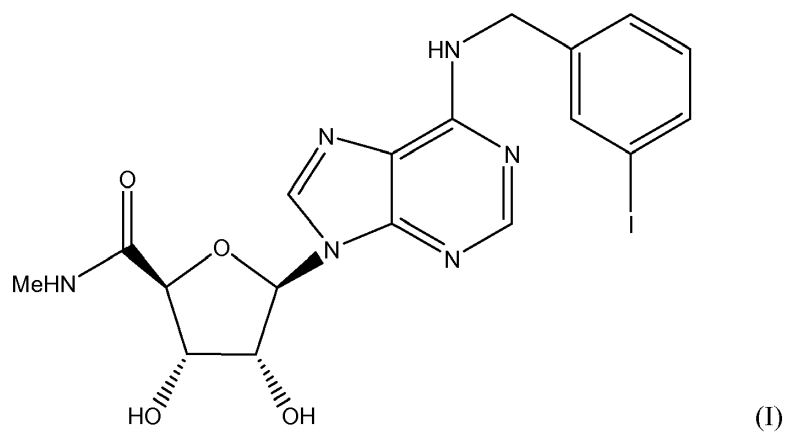
(21)	Translation Published	2017.11.27
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2017.06.21
(86)	European Application Nr.	08719985.7
(86)	European Filing Date	2008.03.13
(87)	The European Application's Publication Date	2009.12.30
(30)	Priority	2007.03.14, US, 906838 P
(84)	Designated Contracting States:	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Can-Fite Biopharma Ltd., 10 Bareket Street P.O. Box 7537, Petach Tikva 49170, IL-Israel
(72)	Inventor	BRUZINSKI, Paul, 5 Canterbury Road, Clifton Park, NY 12065, US-USA LIU, Xuejun, 172 West Palm Drive, Arcadia, CA 91007, US-USA GIBB, Cameron, 19 Albin Road, Delmar, NY 12054, US-USA HERNANDEZ-ABAD, Pedro, Arroyo Beach Resort 1300 Paseo Palmas, 60, Arroyo, 00714, PR-Puerto Rico
(74)	Agent or Attorney	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF IB-MECA
(56)	References Cited:	FISHMAN P ET AL: "TARGETING THE A3 ADENOSINE RECEPTOR FOR CANCER THERAPY: INHIBITION OF PROSTATE CARCINOMA CELL GROWTH BY A3AR AGONIST" ANTICANCER RESEARCH, HELENIC ANTICANCER INSTITUTE, ATHENS, vol. 23, no. 3A, 1 May 2003 (2003-05-01), pages 2077-2084, XP008048649 ISSN: 0250-7005 cited in the application RODENKO ET AL: "Solid phase synthesis and antiprotozoal evaluation of di- and trisubstituted 5'-carboxamidoadenosine analogues" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 14, no. 5, 1 March 2006 (2006-03-01), pages 1618-1629, XP005257043 ISSN: 0968-0896 GALLO-RODRIGUEZ C ET AL: "Structure Activity Relationships of N6-Benzyladenosine-5'-uronamides as A3 Selective Adenosine Agonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 37, no. 5, 4 March 1994 (1994-03-04), pages 636-646, XP002136400 ISSN: 0022-2623 AFIFY H M N M ET AL: "A NOVEL AND FACILE REACTION TO N6-ALKYLATED ADENOSINE VIA BENZOTRIAZOLE AS A SYNTHETIC AUXILIARY" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION, PROVO, vol. 37, no. 2, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 339-341, XP001147847 ISSN: 0022-152X DEVINE ET AL: "An efficient convergent synthesis of adenosine-5'-N-alkyluronamides" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 64, no. 8, 3 December 2007 (2007-12-03), pages 1772-1777, XP022424511 ISSN: 0040-4020

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/>

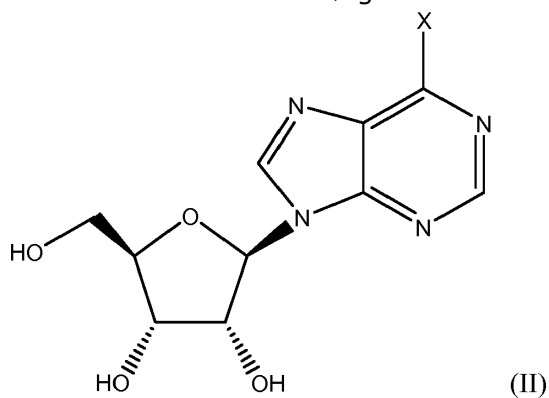
Patentkrav

1. En fremgangsmåte for den kjemiske syntesen av IB-MECA, som har den følgende
5 formelen (I):



fremgangsmåten omfatter:

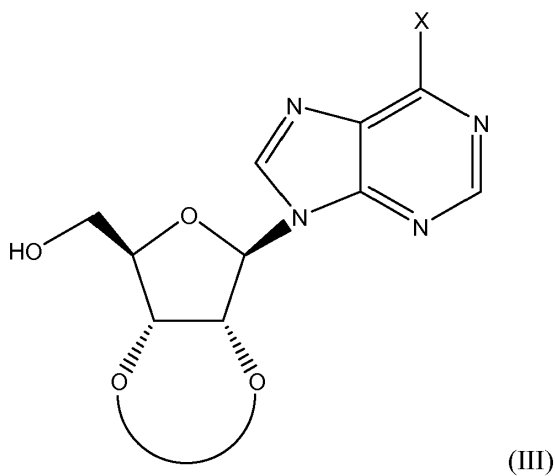
- (i) å omsette 6-halogenpurin-9-ribosid med den følgende formelen (II):



10

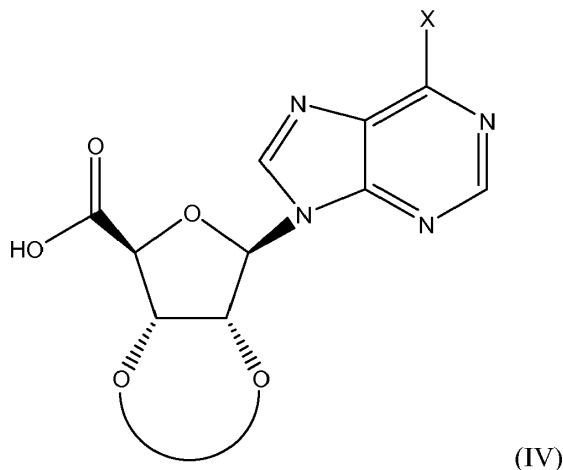
hvor X er et halogen valgt fra gruppen som består av Cl, I og Br;

med et diolbeskyttende reagens for å oppnå et diolbeskyttet 6-halogenpurin med den følgende formelen (III):



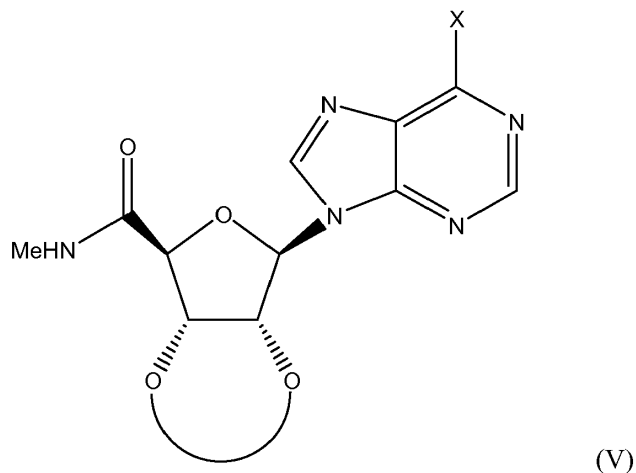
hvor nevnte diolbeskyttende reagens omfatter en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkyl gruppe;

- (ii) å oksidere den primære alkoholen i nevnte diolbeskyttede 6-halogenpurin med formel (III) ved tilsetning av en katalytisk mengde av et oksiderende middel som består av
 5 natriumperjodat og rutheniumtriklorid (RuCl₃) for å oppnå et respektivt karboksylsyre-derivat med formel (IV):

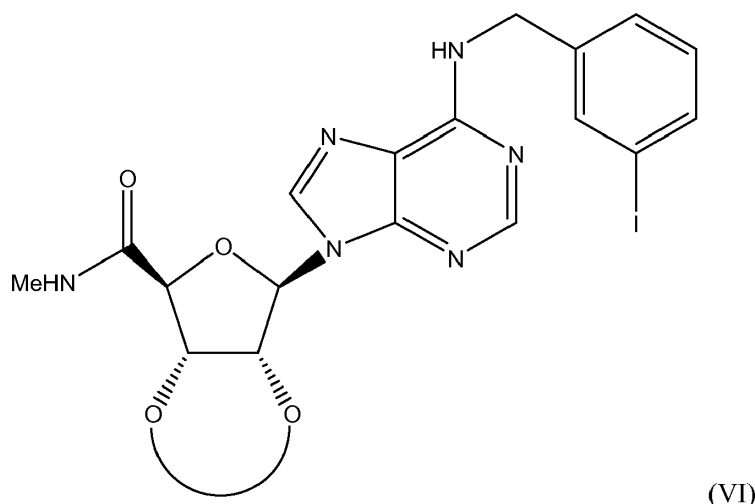


å isolere nevnte derivat ved krystallisering fra vann/acetonitril;

- (iii) å omsette karboksylsyregruppen til derivatet med formel (IV) med et halogenerings-
 10 middel SOCl₂ i acetonitril for å oppnå et syreklorid etterfulgt av omsetning med metylamin i nærvær av diisopropyletylamin (DIPEA) for å oppnå det respektive metylamidderivatet av det diolbeskyttede 6-halogenpurinet (III), metylamidderivatet som har formelen (V):



- 15 å erstatte halogengruppen til metylamidderivat (V) med 3-jodbenzylamin som har ≤0,5 % med 3 brombenzylaminhydroklorid, i nærvær av DIPEA reaksjonsblanding varmes til 70 °C;
 (iv) for å danne et diolbeskyttet IB-MECA som har formelen (VI);



og å tillate det diolbeskyttede IB-MECAet med formel (VI) å rekrystallisere i MeOH;
(v) å fjerne diolbeskyttelsen i nærvær av vandig saltsyre for å oppnå nevnte IB-MECA
med formel (I) med en renhet på 99,67 % og 90 % utbytte.

5

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor nevnte halogen er klorid.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, hvor nevnte beskyttende gruppe er C₃-C₆
dialkyloksyalkan.

10

4. Fremgangsmåten ifølge krav 3, hvor nevnte dialkyloksyalkan er 2,2-
dimetoksypropan.

15

5. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvor nevnte diol-
beskyttelse oppnås i nærvær av en sterk syre og et polart organisk løsemiddel.

6. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvor nevnte sterke syre er valgt fra p-TsOH,
metansulfonsyre, benzensulfonsyre, maursyre, saltsyre, svovelsyre.

20

7. Fremgangsmåten ifølge krav 5, hvor nevnte polare organiske løsemiddel er et
vannblandbart løsemiddel.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvor nevnte polare organiske løsemiddel er aceton.

25

9. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 8, hvor nevnte oksidering
utføres i nærvær av en katalytisk mengde av en blanding av RuCl₃ og natriumperjodat.

10. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor nevnte 3-
jodbenzylamin hydroklorid tilveiebringes etter rekrystallisering fra et protisk løsemiddel.

11. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvor fjerningen av den diolbeskyttende gruppen utføres i nærvær av en sterk syre og et polart ikke-protisk løsemiddel.

5 **12.** Fremgangsmåten ifølge krav 11, hvor nevnte sterke syre er HCl og nevnte løsemiddel er tetrahydrofuran (THF).