



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2855496 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07F 15/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2017.05.15
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.12.14
(86)	European Application Nr.	13793812.2
(86)	European Filing Date	2013.03.15
(87)	The European Application's Publication Date	2015.04.08
(30)	Priority	2012.05.24, US, 201261651200 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	Phosplatin Therapeutics LLC, 1350 Avenue of The Americas, New York, NY 10019, US-USA
(72)	Inventor	LUKE, Wayne, D., 208 Jennings Street, West Lafayette, IN 47906, US-USA JOST, Steffen, Oberlausitzer Straat 4, 63584 Grundau, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Curo AS, Vestre Rosten 81, 7075 TILLER, Norge

(54)	Title	SYNTHETIC AND PURIFICATION METHODS FOR PHOSPHAPLATIN COMPOUNDS AND USES THEREOF
(56)	References Cited:	US-A1- 2009 281 319 US-B2- 8 034 964 SAOUMA ET AL.: 'Synthetic Strategies to Improve the Cytotoxicity of Platinum-Based Cancer Therapeutics' UNDERGRADUATE THESIS 2005, pages 1 - 78, XP055163167

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. Framgangsmåte for framstilling av et monomerisk platina-pyrofosfatkompleks, eller et salt av samme, omfattende: blande en platina-dihalidforbindelse med et pyrofosfatsalt i et løsningsmiddelsystem som omfatter vann og minst ett vann-blandbart organisk løsningsmiddel,
5 opprettholde en reaksjonsblanding hvori platina-dihalidforbindelsen reagerer med pyrofosfatsaltet til å danne det monomere platina-pyrofosfatkomplekset; felle ut det monomere platina-pyrofosfatkomplekset; og isolere det monomere platinakomplekset from reaksjonsblandingen.
2. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori utfellingen omfatter justering av reaksjonsblandingsens pH til
10 $2\pm0,2$ og kjøle reaksjonsblandingen til 20 ± 2 °C.
3. Framgangsmåte ifølge krav 1, hvori utfellingen omfatter justering av reaksjonsblandingsens pH til til under 2 og kjøling av reaksjonsblandingen til under 20 °C.
4. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 3, omfatter videre konsentrering av reaksjonsblandingen ved ut-destillering av en del av løsningsmiddel/løsningsmidler før utfellingen.
- 15 5. Framgangsmåte ifølge krav 2 eller krav 3, hvori pH-justeringen omfatter tilsats av en påkrevd mengde mineralsyre til reaksjonsblandingen.
6. Framgangsmåte ifølge krav 5, hvori mineralsyren er salpetersyre.
7. Framgangsmåte ifølge krav 2 eller krav 3, hvori pH-justeringen omfatter tilsats av reaksjonsblandingen til en syreløsning.
- 20 8. Framgangsmåte ifølge krav 7, hvori syren er salpetersyre.
9. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 8, hvori det vann-blandbare organiske løsningsmidlet er en C₁-C₈ alkylalkohol.
10. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 9, hvori reaksjonen utføres ved en forhøyet temperatur.
- 25 11. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 10, hvori platina-dihalidforbindelsen er ved en konsentrasjon, slik at minst 65 % av platina felles ut som det monomere platina-pyrofosfatkomplekset direkte fra reaksjonsblandingen ved justering av reaksjonsblandingsens pH til $2\pm0,2$ ved en temperatur på 20 ± 2 °C.
12. Framgangsmåte ifølge krav 11, hvori platina-dihalidforbindelsen er ved en konsentrasjon, slik
30 at 75-85 % av platina felles ut som det monomere platina-pyrofosfatkomplekset direkte fra

reaksjonsblandingen ved justering av reaksjonsblandings pH til $2 \pm 0,2$ ved en temperatur på 20 ± 2 °C.

13. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 10, hvori platina-dihalidforbindelsen er ved en konsentrasjon, slik at minst 65 % av platina felles ut som det monomere platina-pyrofosfatkomplekset direkte fra reaksjonsblandingen ved justering av reaksjonsblandings pH til under 2 ved en temperatur på under 20 °C.

14. Framgangsmåte ifølge krav 13, hvori platina-dihalidforbindelsen er ved en konsentrasjon, slik at 75-85 % av platina felles ut som det monomere platina-pyrofosfatkomplekset direkte fra reaksjonsblandingen ved justering av reaksjonsblandings pH til under 2 ved en temperatur på under 20 °C.

15. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 14, omfatter videre tilsats av en adsorbent til reaksjonsblandingen, omrøring av reaksjonsblandingen i et tidsrom, og fjerning av adsorbenten sammen med uoppløst faststoff før utfellingen.

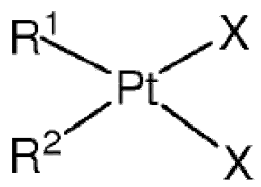
16. Framgangsmåte ifølge krav 15, hvori adsorbenten er aktivkull.

17. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 14, omfatter videre føring av reaksjonsblandingen gjennom en i prosesslinjen anbrakt filterpatron omfattende et filtermedium for å oppnå en klar filtratløsning av reaksjonsblandingen før utfellingen.

18. Framgangsmåte ifølge krav 17, hvori den klare filtratløsningen overføres til en annen ren beholder for utfellingen.

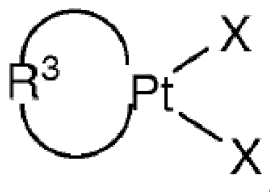
19. Framgangsmåte ifølge krav 17, hvori den klare filtratløsningen sirkuleres tilbake til reaksjonsbeholderen inntil hele reaksjonsblandingen blir en klar løsning før utfellingen.

20. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 19, hvori platina-dihalidforbindelsen har en formel:



hvor R^1 og R^2 er to aminligander uavhengig valgt fra NH_3 , substituerte eller usubstituerte alifatiske aminer, og substituerte eller usubstituerte aromatiske aminer; og X er halogen valgt fra Cl, Br og I.

21. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 19, hvori platina-dihalidforbindelsen har en formel:



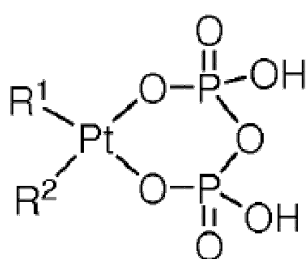
hvor R^3 er en organisk diaminligand, og X er halogen valgt fra Cl, Br, og I.

22. Framgangsmåte ifølge krav 21, hvori det organiske diaminet er valgt fra substituerte eller usubstituerte alifatiske 1,2-diaminer og substituerte eller usubstituerte aromatiske 1,2-diaminer.

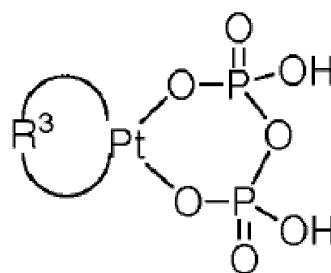
5 23. Framgangsmåte ifølge krav 21, hvori det organiske diaminet er valgt fra 1,2-etylen-diamin og sykloheksan-1,2-diamin.

24. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1 til 23, omfatter videre trinnene med oppløsning av det monomere platina-pyrofosfatkomplekset i en buffer og krystallisering av komplekset fra bufferen.

25. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1-19, hvori det monomere platina-pyrofosfatkomplekset har en formel (I) eller (II):



(I)

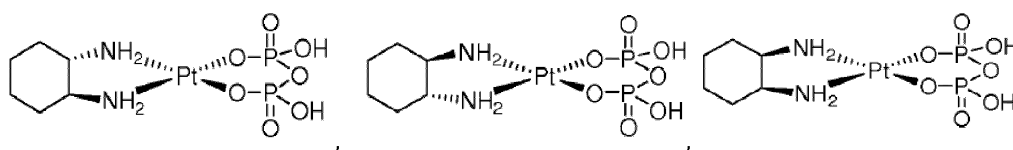


(II),

eller et salt av samme, hvori R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra NH_3 , substituerte eller usubstituerte alifatiske aminer, og substituerte eller usubstituerte aromatiske aminer; og hvori R^3 er valgt fra substituerte eller usubstituerte alifatiske diamin, og substituerte eller usubstituerte aromatiske diamin.

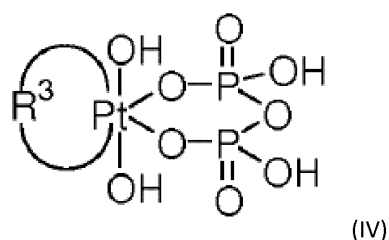
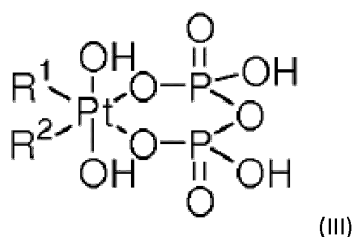
26. Framgangsmåte ifølge krav 25, hvori R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra NH_3 , metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, butylamin, sykloheksanamin, anilin, pyridin, og substituert pyridin; og R^3 er valgt fra 1,2-etylendiamin og sykloheksan-1,2-diamin.

27. Framgangsmåte ifølge krav 25, hvori platinakomplekset (II) er valgt fra:



og salter og blandinger av samme.

28. Framgangsmåte for framstilling av et monomerisk platina-(IV)-pyrofosfatkompleks, eller et salt av samme, omfattende: (1) framstilling av et monomerisk platina-(II)-pyrofosfatkompleks med framgangsmåten ifølge et av kravene 1 til 27; (2) oksidering av det monomere platina-(II)-pyrofosfatkomplekset framstilt i (1) med hydrogenperoksid; og (3) isolering av det monomere platina-(IV)-pyrofosfatkomplekset.
29. Framgangsmåte ifølge krav 28, hvori det monomere platina-(IV)-pyrofosfatkomplekset har en formel (III) eller (IV):



- eller et salt av samme, hvori R^1 og R^2 er hver uavhengig valgt fra NH_3 , substituerte eller usubstituerte alifatiske aminer, og substituerte eller usubstituerte aromatiske aminer; og hvori R^3 er valgt fra substituerte eller usubstituerte alifatiske diaminer, og substituerte eller usubstituerte aromatiske diaminer.
30. Framgangsmåte ifølge krav 29, hvori det monomere platina-(IV)-pyrofosfatkomplekset har en formel (IV), hvori R^3 er 1,2-etylen-diamin eller sykloheksan-1,2-diamin.