



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3204398 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 1/06 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.10.05
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.13
(86)	European Application Nr.	15782005.1
(86)	European Filing Date	2015.09.29
(87)	The European Application's Publication Date	2017.08.16
(30)	Priority	2014.10.06, GB, 201417644
(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
(73)	Proprietor	NuCana plc, 77-78 Cannon Street, London EC4N 6AF, Storbritannia
(72)	Inventor	GRIFFITH, Hugh, c/o Nucana BioMed Limited10 Lochside PlaceEdinburgh Park, Edinburgh EH12 9RG, Storbritannia
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	METHODS OF SEPARATING GEMCITABINE-PHOSPHATE DIASTEREISOMERS
(56)	References Cited:	FR-A1- 2 954 310 WO-A2-2015/081133 WO-A1-2014/076490 WO-A2-2005/012327 CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 MAGDALENA SLUSARCZYK ET AL: "Application of ProTide Technology to Gemcitabine: A Successful Approach to Overcome the Key Cancer Resistance Mechanisms Leads to a New Agent (NUC-1031) in Clinical Development", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 57, no. 4, 27 February 2014 (2014-02-27), pages 1531-1542, XP055205033, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm401853a

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. Fremgangsmåte for å tilveiebringe minst én diastereoisomer av gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl])-fosfat i en diastereoisomerisk renhet over 85 %, fremgangsmåten omfattende trinnene:

5 å suspendere en blanding av gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*R*)-fosfat og gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat i et løsningsmiddel eller en blanding av løsningsmidler for å danne en oppslemming; og

 å filtrere oppslemmingen for å tilveiebringe fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-fosfat og et filtrat omfattende gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-fosfat
10 oppløst i løsningsmidlet eller blandingen av løsningsmidler;

 hvori det faste stoffet gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-fosfatet er gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*R*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 % og/eller filtratet omfatter gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %.

15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori oppslemmingen er oppvarmet når den er dannet; eventuelt til en temperatur fra 30 °C til 80 °C.

 3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvori oppslemmingen ikke avkjøles før filtrering.
20

 4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, videre omfattende trinnet å vaske det faste stoffet gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-fosfatet.

 5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori
25 fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å tilveiebringe gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 % og hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnet å fjerne løsningsmidlet/løsningsmidlene fra filtratet omfattende gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat for å oppnå fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %.

30 6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori trinnet å fjerne løsningsmidlet eller blandingen av løsningsmidler omfatter:

 å fjerne en del av løsningsmidlet eller blandingen av løsningsmidler fra filtratet omfattende gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat ved fordampning, f.eks. ved

destillasjon eller fordampning under redusert trykk, for å tilveiebringe et konsentrert filtrat omfattende fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat;

eventuelt røre om det konsentrerte filtratet; og

å filtrere det konsentrerte filtratet for å oppnå gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat som et fast stoff i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %.

5

7. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori trinnet å fjerne løsningsmidlet eller blandingen av løsningsmidler omfatter:

å avkjøle filtratet omfattende gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat for å tilveiebringe et avkjølt filtrat omfattende fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat;

10

eventuelt røre om det avkjølte filtratet; og

å filtrere det avkjølte filtratet for å oppnå gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat som et fast stoff i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %.

15

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, videre omfattende trinnet å tilsette frømateriale til filtratet.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 eller 8, videre omfattende trinnet å tilsette ytterligere løsningsmiddel til filtratet.

20

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 7 til 9, videre omfattende å vaske det faste stoffet gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*S*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %.

25

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori fremgangsmåten er en fremgangsmåte for å tilveiebringe gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*R*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet på mer enn 85 %;

eventuelt hvori fremgangsmåten videre omfatter trinnene:

å suspendere fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-fosfat oppnådd fra den første filtreringen i et andre løsningsmiddel eller en andre blanding av løsningsmidler for å danne en andre oppslemming; og

30

å filtrere den andre oppslemmingen for å tilveiebringe fast stoff gemcitabin-[fenyl-benzoksy-L-alaninyl)]-(*R*)-fosfat i en diastereoisomerisk renhet over 85 %.

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 11, hvori løsningsmidlet er eller løsningsmiddelblandingen omfatter et løsningsmiddel valgt fra et polart protisk løsningsmiddel og et polart aprotisk løsningsmiddel.

5 13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori løsningsmidlet er eller løsningsmiddelblandingen omfatter isopropylalkohol.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori løsningsmidlet er isopropylalkohol.

10 15. Fremgangsmåte ifølge krav 12, hvori løsningsmidlet er eller løsningsmiddelblandingen omfatter acetonitril.