



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3280721 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07K 5/065 (2006.01)
A61K 38/05 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.12.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.07.22
(86)	European Application Nr.	16722854.3
(86)	European Filing Date	2016.05.06
(87)	The European Application's Publication Date	2018.02.14
(30)	Priority	2015.05.08, GB, 201507903
(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	Oncopeptides AB, Västra Trädgårdsgatan 15, 111 53 Stockholm, Sverige
(72)	Inventor	WAHLSTRÖM, Niklas Håkan, c/o Chemoswed AB Agneslundsvägen 27, 212 15 Malmö, Sverige WENNERBERG, Johan Anders, c/o Chemoswed AB Agneslundsvägen 27, 212 15 Malmö, Sverige
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

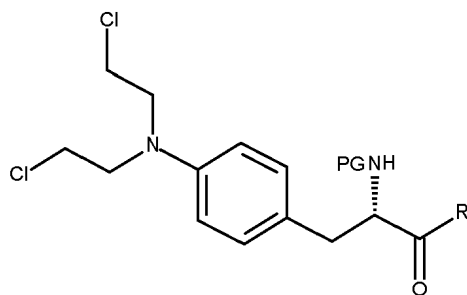
(54)	Title	PROCESS FOR PREPARATION OF NITROGEN MUSTARD DERIVATIVES
(56)	References Cited:	WO-A2-2014/141294 WO-A1-2006/127584 US-A1- 2013 079 383 WO-A1-01/96367 LIDIA KUPCZYK-SUBOTKOWSKA ET AL: "Modulation of Melphalan Resistance in Glioma Cells with a Peripheral Benzodiazepine Receptor Ligand-Melphalan Conjugate", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 11, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 1726-1730, XP055288021, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm960592p D. CHAUHAN ET AL: "In Vitro and In Vivo Antitumor Activity of a Novel Alkylating Agent, Melphalan-Flufenamide, against Multiple Myeloma Cells", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 19, no. 11, 12 April 2013 (2013-04-12), pages 3019-3031, XP055288158, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3752 M. WICKSTROM ET AL: "The novel melphalan prodrug J1 inhibits neuroblastoma growth in vitro

and in vivo", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 6, no. 9, 1 September 2007 (2007-09-01), pages 2409-2417, XP055288157, US ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0156

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/>

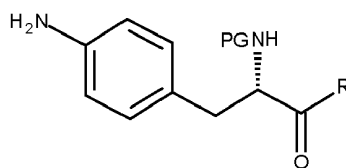
Patentkrav

1. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (III) eller et avbeskyttet produkt
 5 derav:



(III)

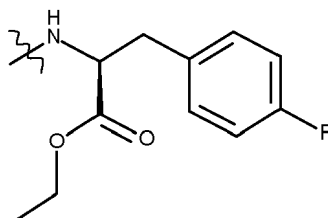
omfattende å omsette forbindelse (II)



(II)

med kloreddiksyre i nærvær av et reduksjonsmiddel;

hvor PG er en beskyttelsesgruppe og R er OH i en egnet beskyttet form eller



2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, som utføres i nærvær av et reduksjonsmiddel valgt fra
 gruppen bestående av boran, et boran-Lewis-basekompleks, et borhydrid, et metallhydrid
 20 og H₂ i nærvær av en metallkatalysator og fortrinnsvis valgt fra gruppen bestående av
 BH₃ og borandimetylsulfid.

3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor PG er valgt fra gruppen bestående av metyloksykarbonyl, etyloksykarbonyl, 9-fluorenylmetyloksykarbonyl, *t*-butyloksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, *s*-metoksybenzyloksykarbonyl, 1-adamantyloksykarbonyl, *s*-brombenzyloksykarbonyl, trifluoracetyl, kloracetyl, fenylacetyl, benzacetyl, *p*-toluensulfonyl, 2-nitrobenzensulfonyl, *t*-butylsulfonyl, 2- eller 4-nitrobenzensulfonyl, 2,4-dinitronensulfonyl og 2-naftalsulfonyl, og er fortrinnsvis *t*-butyloksykarbonyl.

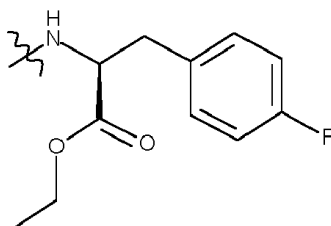
4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, som utføres ved en temperatur i området fra 3 til 50 °C, fra 4 til 45 °C eller fra 5 til 40 °C.

5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, som utføres i nærvær av et buffermiddel.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor buffermidlet er et kloracetatsalt, for eksempel natriumkloracetat.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor det molare forholdet av kloreddiksyre:kloracetatsalt er fra 2:1 til 5:1, og/eller hvor det molare forholdet av forbindelse (II):kloracetatsalt er fra 1:7 til 1:20.

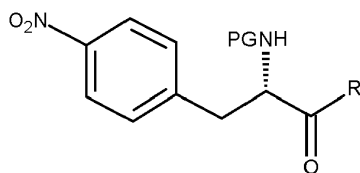
8. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 7, hvor R er



9. Fremgangsmåte for fremstilling av et salt av forbindelse (III) eller et salt av et avbeskyttet produkt av forbindelse (III), omfattende fremgangsmåtene ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og et trinn for å danne saltet, f.eks. et trinn for å danne hydrokloridsaltet.

10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor forbindelse (II) er blitt fremstilt ved omsetning av forbindelse (VI):

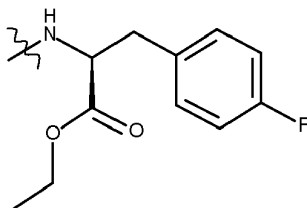
3



(VI)

med et reduksjonsmiddel, hvor PG er som definert for forbindelse (II) og R er OH eventuelt i en egnet beskyttet form eller

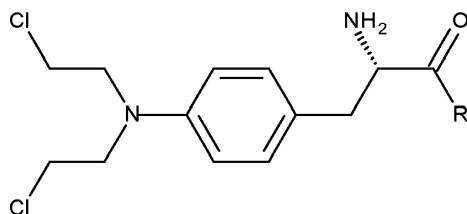
5



og fortrinnsvis hvor reduksjonsmidlet er hydrogen og en katalysator, for eksempel H₂/Pd /C.

10

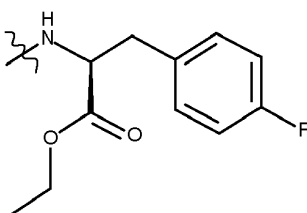
11. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (I), eller et salt derav:



(I)

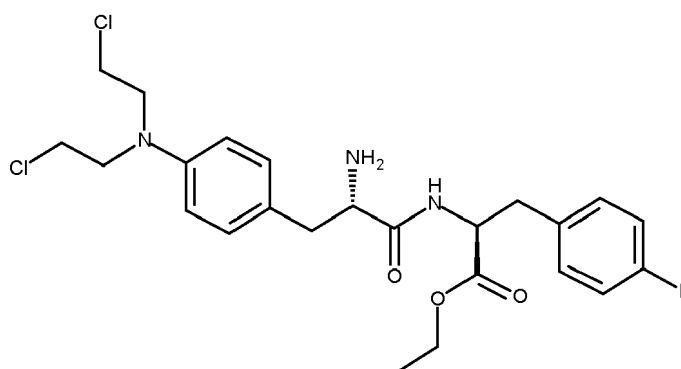
15 som omfatter å utføre en fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, og ytterligere avbeskytte forbindelse (III) for å fremstille forbindelse (I), eller et salt derav,

hvor R er OH eventuelt i en egnet beskyttet form eller



20

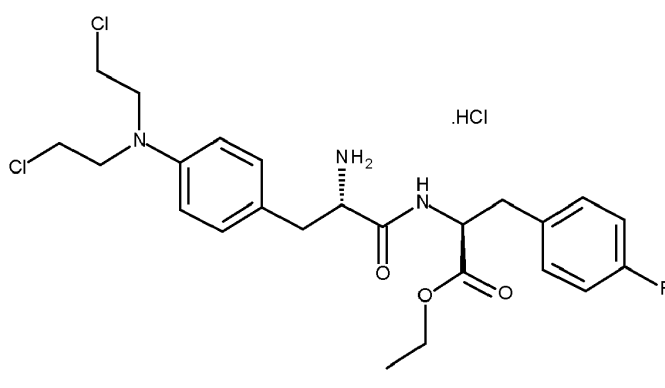
og fortrinnsvis hvor forbindelse (I) er forbindelse (Ib), eller et salt derav:



(Ib)

5

12. En fremgangsmåte for fremstilling av et salt av forbindelse (I), for eksempel for fremstilling av hydrokloridsaltet av forbindelse (Ib):

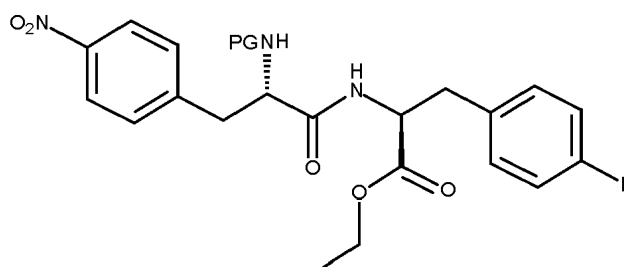


10

omfattende fremgangsmåten ifølge krav 11 og et trinn for å danne saltet, for eksempel et trinn for å danne hydrokloridsaltet.

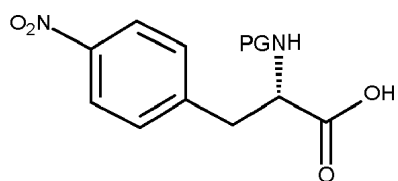
13. En fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse (VIb):

15



(VIb)

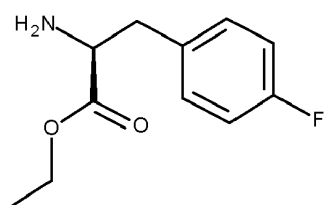
omfattende å omsette forbindelse (IV):



(IV)

5

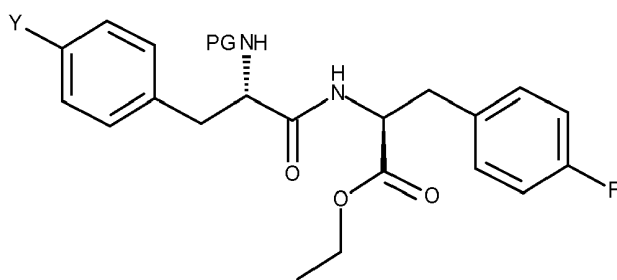
med forbindelse (V):



(V)

10 hvor PG er en beskyttende gruppe.

14. En forbindelse med følgende struktur:



15

hvor Y er NH₂ eller NO₂, og PG er en beskyttende gruppe.

15. Forbindelse ifølge krav 14, hvor PG er *t*-butyloksykarbonyl.