



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3386947 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 403/20 (2006.01)
C07D 301/00 (2006.01)
C07D 301/32 (2006.01)
C07D 303/46 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.08.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.05.19
(86)	European Application Nr.	16873468.9
(86)	European Filing Date	2016.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.17
(30)	Priority	2015.12.09, SE, 1551615
(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	Oasmia Pharmaceutical AB, Vallongatan 1, 752 28 Uppsala, Sverige
(72)	Inventor	BABROU, Dzianis, Stigbergsplan 3, 752 28 Uppsala, Sverige BUDNIKAVA, Maryna, Stigbergsplan 3, 752 28 Uppsala, Sverige BJÖRKLUND, Mikael, Tinghögsgatan 9, 753 34 Uppsala, Sverige ALEKSOV, Julian, Herseudsvägen 14 A, 181 50 Lidingö, Sverige
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

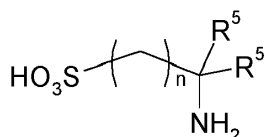
(54)	Title	METHOD FOR PRODUCING N-RETINOYLAMINOALKANE SULFONIC ACID
(56)	References Cited:	US-A1- 2003 050 343 US-B1- 7 321 064 US-A1- 2004 048 923 US-A- 4 459 404 EP-B1- 1 534 672 ARSENOV, D. V.; ET AL.: 'Modification of the antitumor effect of doxorubicin by phosphorylated retinoids conjugated to alpha-fetoprotein' PHARM CHEM J vol. 35, no. 12, December 2001, pages 657 - 660, XP019290312 ARSENOV, D. V.; ET AL.: 'Synthesis of N-(all-trans- retinoyl)doxorubicin and study of the antitumor activity of its complex with blood serum proteins' PHARM CHEM J vol. 35, no. 4, April 2001, pages 186 - 189, XP002964195

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 fremstille derivater av *N*-retinoylaminoalkansulfonsyre, fremgangsmåten omfatter tilveiebringelse av

i) løsning omfattende en aminoalkansulfonsyre valgt fra gruppen bestående av cysteinsyre og alkylester derav, cysteinsulfinsyre og alkylester derav, homocysteinsyre og alkylester derav, homocysteinsulfinsyre og alkylestere derav, taurin og derivater derav ifølge formel A, en alkohol valgt fra alifatiske alkoholer omfattende 1 til 4 karbonatomer og en base valgt fra trialkylaminer, Formel A



hvor *n* er 0, 1 eller 2 og **R⁵** er hydrogen eller metyl,

ii) en løsning omfattende en retinsyre, et kloroformiat, et aprotisk løsningsmiddel og en base, tilsette løsningene fra trinn i) og trinn ii) i en hvilken som helst rekkefølge til en reaksjonsbeholder og derved danne en reaksjonsblanding omfattende en væskefase som er en fase, og blande nevnte reaksjonsblanding, hvor retinsyre, aminoalkansulfonsyre og kloroformiat alle er løselige og til stede i nevnte væskefase og derivatene av *N*-retinoylaminoalkansulfonsyre dannes i den væskefasen under betingelser karakterisert som i det vesentlige fri for oksiderende forbindelser.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor derivatene av *N*-retinoylaminoalkansulfonsyre er valgt fra *N*-(13-*cis*-retinoyl)-cysteinsyrealkylester og *N*-(*all-trans*-retinoyl)-cysteinsyrealkylester, retinsyre er valgt fra 13-*cis*-retinsyre eller *all-trans*-retinsyre, og

aminoalkansulfonsyren valgt fra cysteinsyrealkylester.

5 3. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 eller 2, hvor alkoholen er valgt fra gruppen bestående av metanol eller etanol eller en blanding derav.

4. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-3, hvor det aprotiske løsningsmidlet er tetrahydrofuran.

10 5. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, hvor kloroformiatet omfatter en alifatisk gruppe som omfatter fra 2 til 6 karbonatomer.

15 6. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, hvor kloroformiatet er isobutylkloroformiat.

7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor basen er et amin.

20 8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, karakterisert ved at aminet er trialkylamin, passende trietylamin.

9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor væskefasen er en fase uten faseseparasjon.

25 10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor derivatene av *N*-retinoylaminoalkansulfonsyre renses ved hjelp av preparativ kromatografi.

30 11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-10, hvor alkylgruppen til derivatene av *N*-retinoylaminoalkansulfonsyre og

alkylen av aminoalkansulfonsyre omfatter fra 1 til 3 karbonatomer.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor alkylgruppen er metyl.