



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3386998 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07H 1/00 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

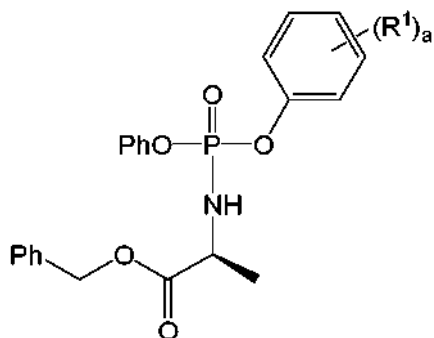
(45)	Translation Published	2022.02.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.11.10
(86)	European Application Nr.	16812797.5
(86)	European Filing Date	2016.12.09
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.17
(30)	Priority	2016.02.08, GB, 201602185 2015.12.11, IN, 6635CH2015
(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, 3 Lochside Way, Edinburgh EH12 9DT, Storbritannia Laurus Labs Limited, Plot No.21 Jawaharlal Nehru Pharma Cit, Parawada,, Visakhapatnam, 531021AP, India
(72)	Inventor	KOTALA, Mani Bushan, c/o Laurus Labs Private LtdIKP Knowledge ParkGenome Valley Turkapally Shameerpet Mandal, Hyderabad Telangana 500 078, India DAMMALAPATI, Venkata Lakshmi Narasimha Rao, c/o Laurus Labs Private LtdIKP Knowledge ParkGenome Valley Turkapally Shameerpet Mandal, Hyderabad Telangana 500 078, India
(74)	Agent or Attorney	BRYN AARFLOT AS, Stortingsgata 8, 0161 OSLO, Norge

(54)	Title	DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF PHOSPHATE DERIVATIVES AND OF THE GEMCITABINE PRODRUG NUC-1031
(56)	References Cited:	WO-A1-2014/076490, WO-A2-2011/123645, WO-A1-2016/030335 BRUCE S. ROSS ET AL: "Synthesis of Diastereomerically Pure Nucleotide Phosphoramidates", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 76, no. 20, 21 October 2011 (2011-10-21), pages 8311-8319, XP055137289, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo201492m 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

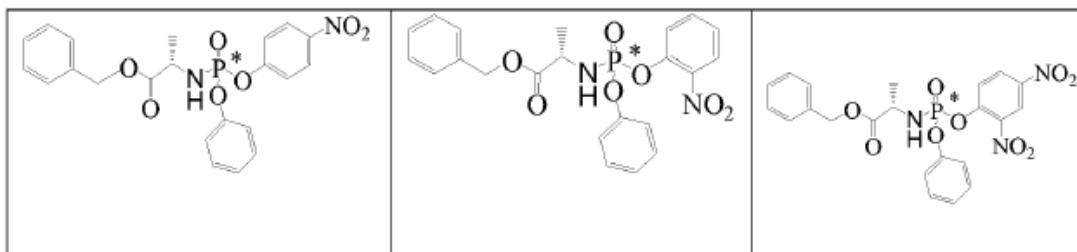
1. Fremgangsmåte for den diastereoisomere anrikningen av en forbindelse av formel II;

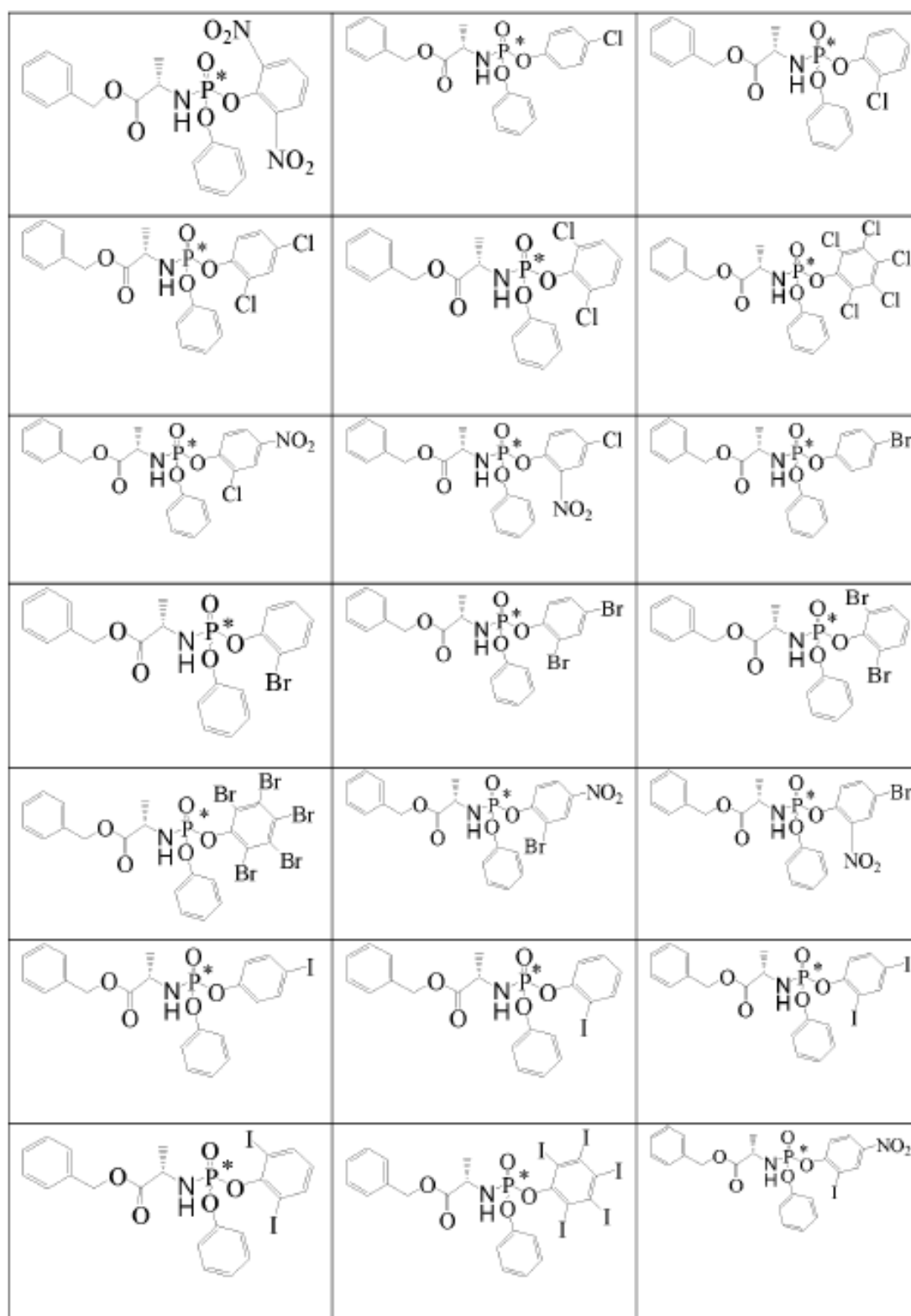


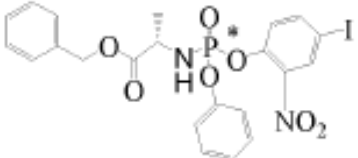
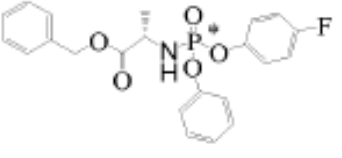
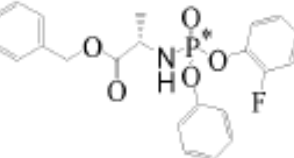
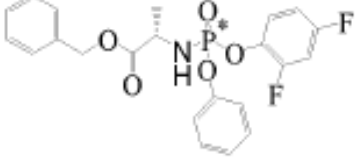
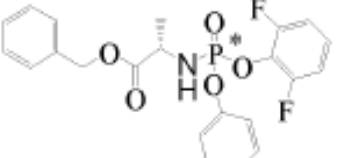
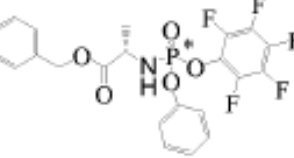
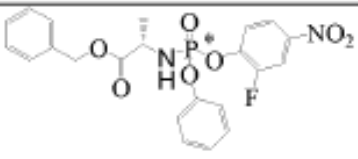
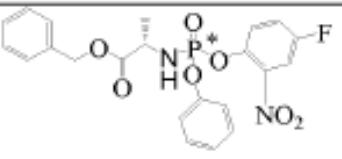
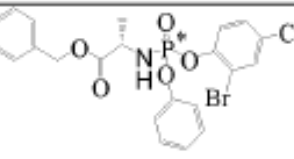
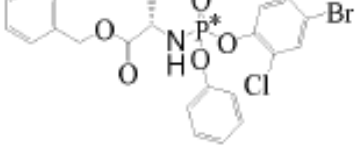
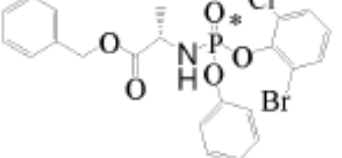
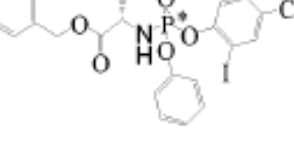
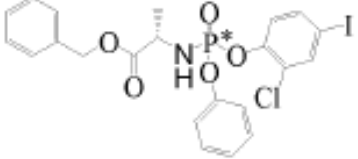
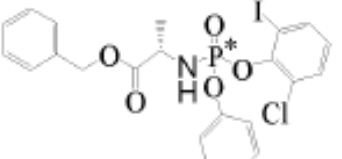
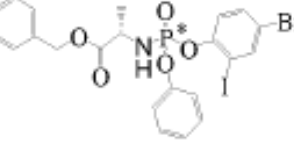
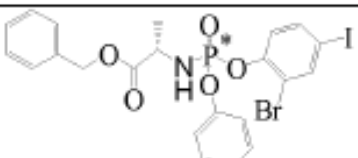
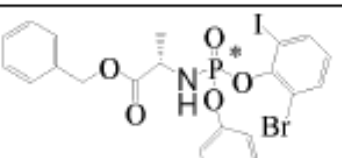
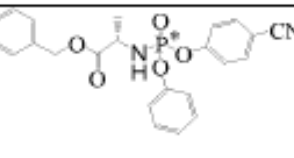
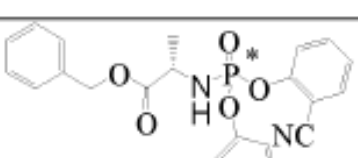
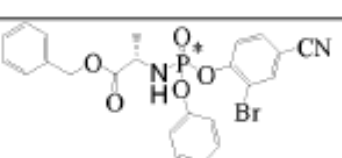
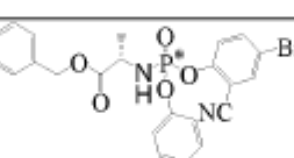
formel II

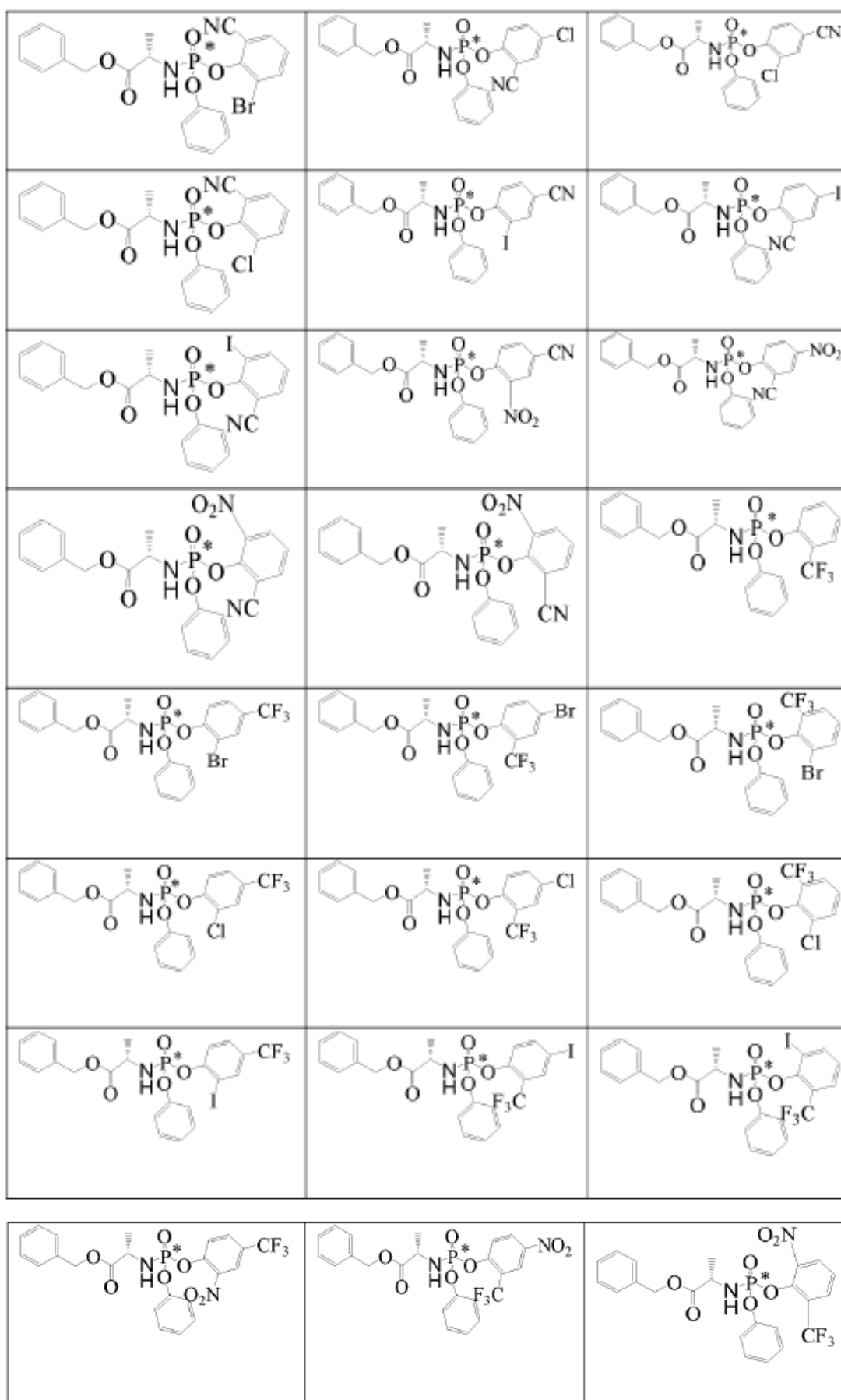
- 5 hvori R^1 representerer en elektrontilbaketrekkende gruppe og a er et heltall fra 1 til 5, fremgangsmåten omfattende:
- a) å suspendere eller løse opp R-diastereoisomeren av forbindelsen av formel II; eller en blanding av (R)- og (S)-diastereoisomerene av forbindelsen av formel II i et løsningsmiddel (S2);
 - 10 b) å behandle løsningen eller suspensjonen med en organisk aminbase eller uorganisk base (B2) for å oppnå (S)-diastereoisomer i hovedsakelig diastereomerisk ren form; og
 - c) å isolere (S)-diastereoisomeren av formel II.
- 15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori fremgangsmåten videre omfatter å danne forbindelsen av formel II som en blanding av (R)- og (S)-diastereoisomerene; og hvori trinn a) omfatter å suspendere eller løse opp blandingen av (R)- og (S)-diastereoisomerene av forbindelsen av formel II i et løsningsmiddel (S2).
- 20 3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvori B2 er en organisk aminbase.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori den organiske aminbasen er en organisk primær, sekundær, tertiær eller syklisk aminbase; fortrinnsvis hvori den organiske aminbasen er trietylamin.
- 25 5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori en organisk aminbase er et N-alkylimidazol, imidazol, eventuelt substituert pyridin eller trialkylamin.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller krav 2, hvori B2 er en uorganisk base; fortrinnsvis hvori den uorganiske basen er et alkalimetallhydroksid, alkalimetallkarbonat, alkalimetallalkoksid eller alkalimetallaryloksid.
- 5 7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori S2 er et hydrokarbon eller en blanding omfattende et hydrokarbon.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvori S2 er heksan eller heptan; eller hvori S2 er en blanding av heksan eller heptan og et polart organisk løsningsmiddel, blandingen omfattende
10 over 50 volum-% heksan eller heptan; fortrinnsvis hvori S2 er en blanding av heptan eller heksan og etylacetat, blandingen omfattende over 50 volum-% heptan eller heksan.
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 8, hvori trinn b) omfatter å omrøre blandingen av forbindelsen av formel II og basen B2 i 6 timer eller lenger; og/eller, hvori
15 trinn b) omfatter å omrøre blandingen av forbindelsen av formel II og basen B2 ved en temperatur fra 0 til 50 °C.
10. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori forbindelsen av formel II er en forbindelse valgt fra:



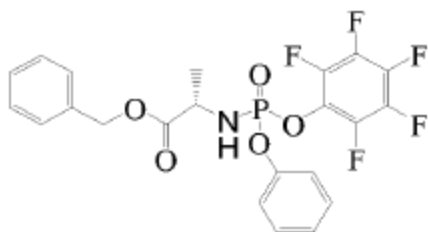




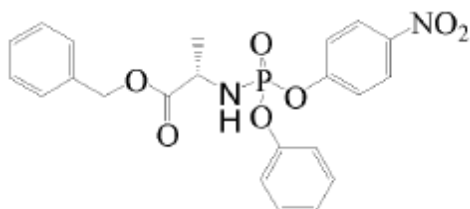
*representerer kiralt senter.

11. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori forbindelsen av formel II er:

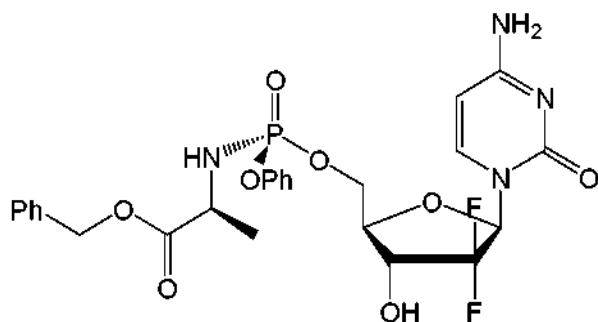


5

12. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvori forbindelsen av formel II er:



10 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 12, hvor fremgangsmåten er en fremgangsmåte for fremstillingen av (S)-diastereoisomerer av gemcitabin-[fenyl(benzoksy-L-alaninyl)]fosfat (formel I) i hovedsakelig diastereoisomerisk ren form:

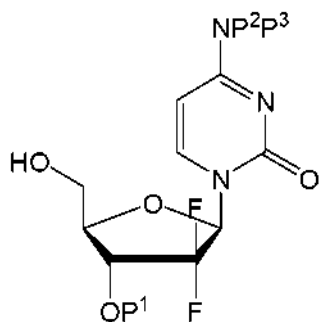


formel I

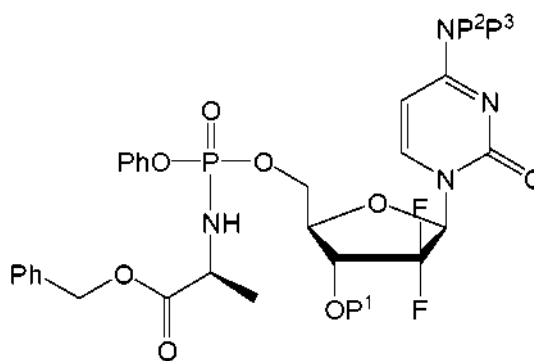
15 fremgangsmåten videre omfattende trinn d) og eventuelt trinn e):

d) å reagere en forbindelse av (S)-diastereoisomerer av formel II oppnådd i trinn c) med en forbindelse av formel III i nærvær av en base (B1) for å tilveiebringe en forbindelse av formel IV i hovedsakelig diastereomerisk ren form; hvori P¹, P² og P³ uavhengig representerer hydrogen eller en beskyttende gruppe; og hvori forbindelsen av formel II er i hovedsakelig diastereomerisk ren form:

20



formel III



formel IV; og

e) hvor én eller flere av P^1 , P^2 og P^3 er beskyttelsesgrupper, eventuelt fjerne beskyttelsesgruppene P^1 , P^2 og P^3 fra forbindelsen av formel IV for å tilveiebringe (S)-gemcitabin-[fenyl(benzoksy-L-alaninyl)]fosfat i hovedsakelig diastereomerisk ren form.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvori P^1 er $-C(O)OC_1-C_6$ -alkyl eller eventuelt substituert $-C(O)OCH_2$ -aryl; fortrinnsvis hvori P^1 er $-C(O)O^tBu$; og fortrinnsvis enda hvori trinn e) erverves ved å reagere produktet i trinn d) med en blanding av en C_1-C_4 -alkohol og vann.

15. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 14, hvori P^2 er H; og/eller hvori P^3 er H.

16. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 15, hvori B1 er en Grignard-reagens; fortrinnsvis hvori B1 er tBuMgCl .

17. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 13 til 16, hvori trinn d) utføres i et eterløsningsmiddel; fortrinnsvis hvori trinn d) utføres i THF.