



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2254850 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07B 39/00 (2006.01)
C07C 37/62 (2006.01)
C07C 51/363 (2006.01)
C07C 67/307 (2006.01)
C07C 69/88 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 233/69 (2006.01)
C07C 237/46 (2006.01)
C25B 3/06 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.11.07
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.06.22
(86)	European Application Nr.	09713167.6
(86)	European Filing Date	2009.02.16
(87)	The European Application's Publication Date	2010.12.01
(30)	Priority	2008.02.20, EP, 08151661
(84)	Designated Contracting States:	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 SE SI SK TR
(73)	Proprietor	Bracco Imaging S.p.A., Via Egidio Folli 50, 20134 Milano, IT-Italia
(72)	Inventor	LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging SpA Via Ribes 5 Colletterto Giacosa, 10010 Ivrea, IT-Italia CAVALLOTTI, Camilla, CAGE-CHEMICALS Via Costantino Porta 17, 28100 Novara, IT-Italia GIOVENZANA, Giovanni, Battista, CAGE-CHEMICALS Via Costantino Porta 17, 28100 Novara, IT-Italia UGGERI, Fulvio, Bracco Imaging SpA Via Ribes 5 Colletterto Giacosa, 10010 Ivrea, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

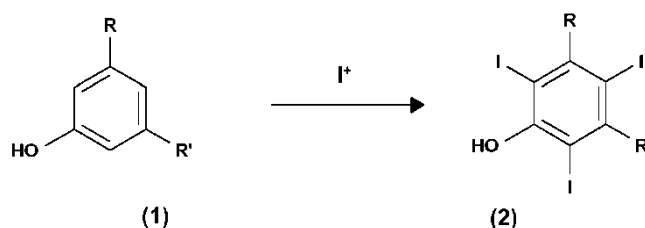
(54)	Title	PROCESS FOR THE IODINATION OF AROMATIC COMPOUNDS
(56)	References Cited:	EP-A- 0 376 858 WO-A-00/32561 WO-A-96/37461 WO-A-97/05097 US-A- 3 647 864 US-A- 3 833 490 LARRY L. MILLER, BRUCE F. WATKINS: "Scope and Mechanism of Aromatic Iodination with Electrochemically Generated Iodine(I)" J. AM. CHEM. SOC., vol. 98, no. 6, 17 March 1976 (1976-03-17), pages 1515-1519, XP002491790 cited in the application

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 fremstilling av 3,5-disubstituerte-2,4,6-trijodfenoler med formel (2), hvor fremgangsmåten omfatter:

- (a) elektrokjemisk generering av I^+ kationer fra en egnet jodkilde i et løsemiddel ved anodekammeret, det samme eller forskjellig for trinn (a) og (b), valgt fra: acetonitril, lavere alkoholer C_1 - C_4 eller blandinger derav; og
 (b) jodisering av 3,5-disubstituerte-fenoler med formel (1) i nærvær av ovennevnte I^+ kationer av trinn (a):



hvor

R og R' representerer, samme eller forskjellig fra hverandre, en gruppe valgt fra karboksy $-\text{COOH}$, karboksyester $-\text{COOR}_1$ og karboksamidolpyrrol $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_1$ eller $-\text{CONR}_2\text{R}_3$; hvor

R_1 , R_2 og R_3 representerer, samme eller forskjellig fra hverandre, en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_6 alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt fra hydroksy, amino, sulfhydryl, C_1 - C_6 alkoksy eller karboksy, og/eller eventuelt avbrutt av en eller flere toverdige grupper valgt fra $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $>\text{C}=\text{O}-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$, $>\text{SO}-$ eller $>\text{SO}_2$ -grupper.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor, i forbindelsene med formel (1) og (2), R og R' representerer, samme eller forskjellig fra hverandre, en gruppe valgt fra karboksy- COOH , karboksyester $-\text{COOR}_1$ og karboksamidolpyrrol $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_1$ eller $-\text{CONR}_2\text{R}_3$ hvor R_1 , R_2 og R_3 er, samme eller forskjellig fra hverandre, en rettkjedet eller forgrenet C_1 - C_4 alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere hydroksygrupper.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 2, hvor, i forbindelsene med formel (1) og (2), R og R' representerer, samme eller forskjellig fra hverandre, en gruppe valgt fra:

- COOH,
- COOCH₃,
- COO(CH₂)₃-CH₃,
- CONH₂,
- 5 - CONHCH₃,
- CONHCH₂-CH(OH)-CH₂(OH),
- CONHCH[CH₂OH]₂.

10 **4.** Fremgangsmåten ifølge ethvert av kravene fra 1 til 3, hvor jod-kationer I⁺ genereres *in situ* fra en egnet jodkilde, inkludert molekylær I₂, natrium eller kaliumjodid eller hydrojodsyre, eller blanding derav.

15 **5.** Fremgangsmåte som angitt i krav 4, hvor jod-kationer I⁺ genereres *in situ* fra molekylær I₂.

6. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, hvor løsemidlet er en lavere alkohol C₁-C₄.

7. Fremgangsmåte som angitt i krav 6, hvor løsemidlet er metanol.

20 **8.** Fremgangsmåte som angitt i hvilket som helst av kravene fra 1 til 7, hvor trinn (b) utføres i en separat reaktor.

25 **9.** Fremgangsmåte som angitt i krav 8, hvor den resulterende løsning fra trinn (a) blir overført i en separat reaktor og bringes i kontakt med forbindelsen med formel (1) eller en oppløsning derav.

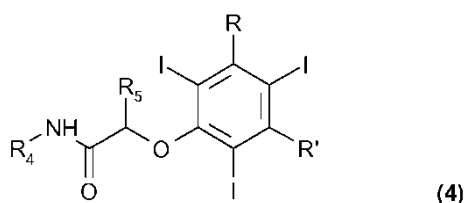
10. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, videre omfattende trinnene c) og d) som følger:

30 (c) omsetning av forbindelsen med formel (2), enten som sådan eller hvori hydroksygruppen på benzenringen er til stede som alkali eller alkali-jordmetallsalt, med en forbindelse med formel (3)

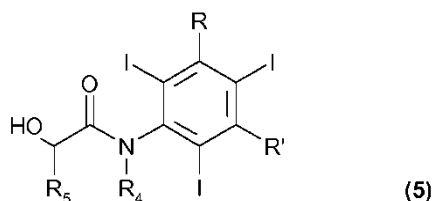


35 hvor R₄ og R₅ er, samme eller forskjellig fra hverandre, hydrogen eller en rettkjedet eller forgrenet C₁-C₆ alkylgruppe som eventuelt er substituert med en eller flere hydroksy eller C₁-C₆ alkoksygrupper og Z er et halogenatom eller en

hvilken som helst egnet utgående gruppe; for derved å oppnå en forbindelse med formel (4)



- 5 hvor R, R', R₄ og R₅ er som angitt ovenfor; og
(d) å underkaste forbindelsen med formel (4) for Smiles-omleiring i nærvær av baser, slik som for å oppnå den endelige forbindelsen med formel (5)



- 10 **11.** Fremgangsmåte som angitt i krav 10, hvor, i forbindelsene med formel (3), Z er et brom- eller kloratom.

- 12.** Fremgangsmåte som angitt i krav 10 eller 1,1 for fremstilling av en forbindelse med formel (5) hvor både R og R' er en -CONH-CH(CH₂OH)₂-gruppe, R₄ er hydrogen og R₅ er metyl.
- 15

- 13.** Fremgangsmåte som angitt i krav 10 eller 11, for fremstilling av en forbindelse med formel (5) hvor både R og R' representerer en -CONH-CH₂-CH(OH)CH₂OH-gruppe, R₄ er metyl og R₅ er hydrogen.
- 20

- 14.** Fremgangsmåten for fremstilling av iopamidol eller iomeprol ved å starte fra den tilsvarende forbindelse med formel (2) fremstilt i henhold til fremgangsmåten ifølge hvilket som helst av kravene 1-10.
- 25