



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3066071 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 231/02 (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
C07F 5/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2018.10.01
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.04.18
(86)	European Application Nr.	14796024.9
(86)	European Filing Date	2014.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2016.09.14
(30)	Priority	2013.11.05, EP, 13191551
(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	Bracco Imaging S.p.A., Via E. Folli 50, 20134 Milano, IT-Italia
(72)	Inventor	BATTISTINI, Elisa, Bracco Imaging SpA – CRB Via Ribes No.5 Colletterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, IT-Italia BUONSANTI, Federica, Bracco Imaging SpA – CRB Via Ribes No.5 Colletterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, IT-Italia IMPERIO, Daniela, Bracco Imaging SpA – CRB Via Ribes No.5 Colletterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, IT-Italia LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging SpA – CRB Via Ribes No.5 Colletterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, IT-Italia NAPOLITANO, Roberta, Bracco Imaging SpA – CRB Via Ribes No.5 Colletterto Giacosa, 1-10010 Ivrea, IT-Italia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge

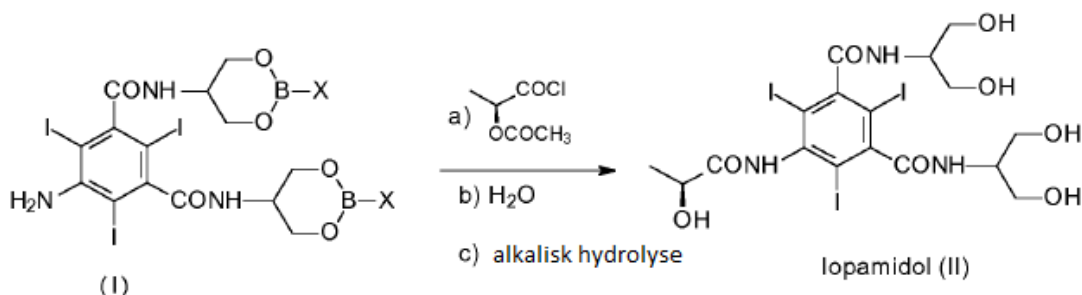
(54)	Title	PROCESS FOR THE PREPARATION OF IOPAMIDOL
(56)	References Cited:	WO-A1-2005/019229, WO-A1-02/44125

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

5

1. Fremgangsmåte for fremstilling av lopadimol (II) som omfatter den følgende reaksjonen:



hvor X er OR_2 eller R_3 , og hvor R_2 og R_3 er et C_1 - C_6 -lineært eller forgrenet alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 -aryl, eventuelt substituert med en gruppe valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *t*-butyl og fenyl;

og omfatter følgende trinn:

- a) reagering av forbindelsen (I) med acyleringsmidlet (S)-2-(acetyloksy)propanoylklorid i et reaksjonsmedium for å tilveiebringe N-(S)-2-(acetyloksy)propanoylderivatet av forbindelse (I);
- b) hydrolysering av mellomproduktet fra trinn a) med en vandig løsning ved en pH-verdi som omfatter fra 0 til 7 ved tilsetning av vann eller en fortynnet alkalisk løsning, som frigjør hydroksylene fra de borholdige beskyttelsesgruppene, som oppnår acetyloksyderivatet av forbindelse (II) og valgfri gjenvinning av borderivatet;
- c) alkalisk hydrolyse av acetyloksyderivatet av forbindelse (II) som gjenoppretter (S)-2-(hydroksy)propanoylgruppen for å oppnå lopamidol (II).

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor X er OR_2 .

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, hvor X er R_3 .

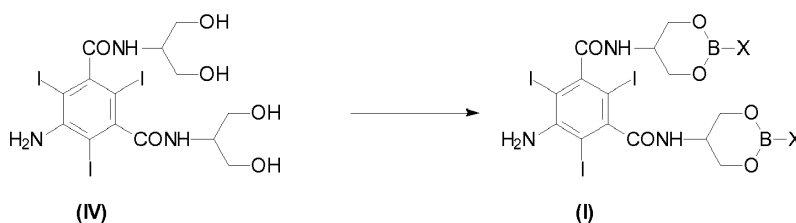
4. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-3, hvor reaksjonsmediet i trinn a) er et vannfritt, organisk løsningsmiddel.

5. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-4, hvor reaksjonsmediet i trinn a) er valgt fra gruppen som består av N, N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid,

N,N-dietylacetamid, N,N-dimetylpropionamid, N-metylpyrrolidon-N-etylpyrrolidon, tetrametylurea, N,N'-dimetyletylenurea (DMEU) og N,N'-dimetylpropylenurea (DMPU), eventuelt i blanding med et ko-løsningsmiddel.

5 **6.** Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-5, hvori det i trinn b) utføres utvinning av borderivatet ved kromatografi eller ved ko-løsningsmiddelekstraksjon.

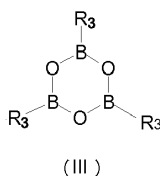
7. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-6, hvori forbindelsen med formel (I) fremstilles med utgangspunkt fra forbindelsen med formel (IV) i henhold til følgende reaksjon:



hvori X er OR_2 eller R_3 , og hvori R_2 og R_3 er et C_1 - C_6 -lineært eller forgrenet alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 -aryl, eventuelt substituert med en gruppe valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl og fenyl; og omfatter:

15 å reagere forbindelsen med formel (IV) med én av en borsyre i en R_2OH -alkohol eller en boratester $B(OR_2)_3$, hvori R_2 er som definert ovenfor, for å tilveiebringe forbindelsen med formel (I), hvori X er OR_2 ; eller

å reagere forbindelsen med formel (IV) med én av en borsyre $R_3-B(OH)_2$, eller et boroksin med formel (III):



20 for å tilveiebringe forbindelsen med formel (I), hvori X er R_3 .

25 **8.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori det anvendes en boratester $B(OR_2)_3$.

9. Fremgangsmåten ifølge krav 8, hvori boratesteren er valgt fra gruppen som består av: tri-n-butylborat, tri-n-propylborat og trietylborat.

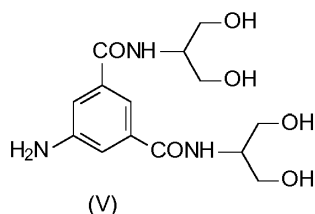
30 **10.** Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori det anvendes en borsyre $R_3B(OH)_2$ eller et boroksin (III).

11. Fremgangsmåten ifølge krav 10, hvori borsyren er valgt fra gruppen som består av: fenylborholdig syre, tolylborholdig syre og butylborholdig syre eller boroksinet (III) er valgt fra gruppen som består av tri-fenylboroksin og tri-metylboroksin.

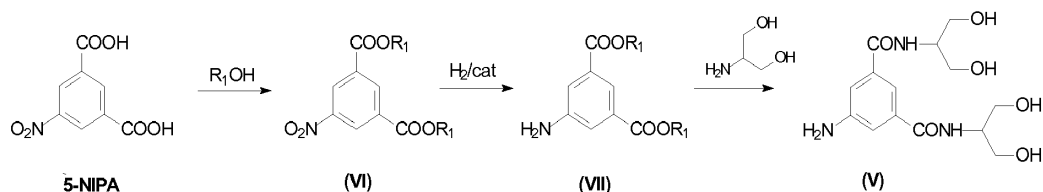
12. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 10 eller 11, som omfatter gjenvinning av borholdig syre ved hjelp av ko-løsningsmiddelekstraksjon, hvori ko-løsningsmidlet er et organisk løsningsmiddel som ikke kan blandes med vann valgt fra gruppen som består av: 4-metyl-2-pentanon, 2-pentanon, 3-pentanon, dibutyleter, 2-metyltetrahydrofuran, syklopentylmetyler, metylisopropylketon, metylisopentylketon, etylacetat, butylacetat, pentylacetat, isopentylacetat, isopropylacetat.

13. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-11, som er en énpotteprosess.

14. Fremgangsmåten ifølge krav 7, hvori forbindelsen med formel (IV) fremstilles ved å tilsette jodineringsfølgende forbindelse (V):



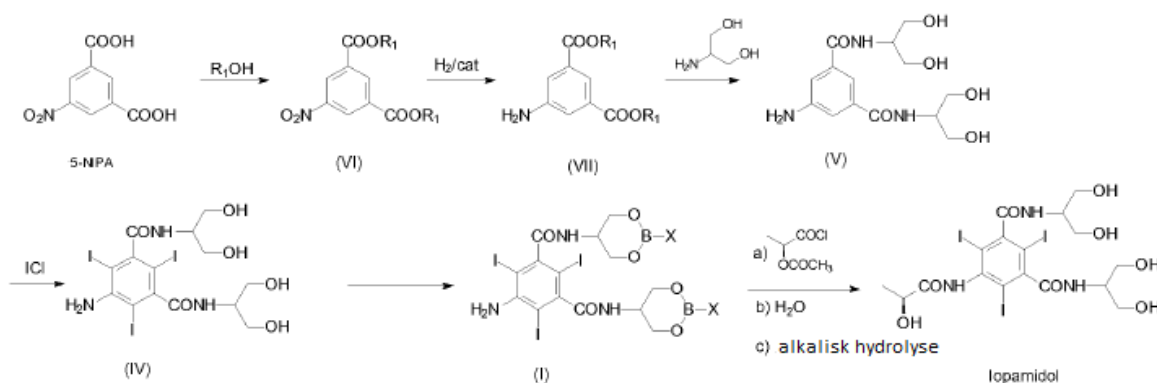
15. Fremgangsmåten ifølge krav 14, hvori forbindelsen (V) fremstilles ifølge det følgende reaksjonsskjemaet:



hvor:

- i) 5-nitroisofthalsyre behandles med en R_1OH -alkohol, hvori R_1 er et lineært eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl, for å tilveiebringe den tilsvarende diesteren;
- ii) 5-nitrogruppen reduseres til den tilsvarende 5-aminogruppen for å tilveiebringe forbindelse (VII);
- iii) diesteren reageres med 2-amino-1,3-propandiol for å tilveiebringe forbindelse (V).

16. Fremgangsmåte for fremstilling av lopadimol (II) ifølge det følgende reaksjonsskjemaet:



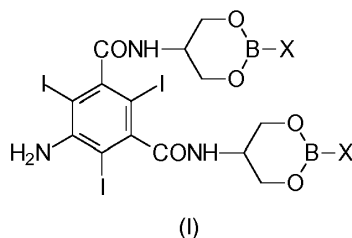
hvor:

- i) 5-nitroisofalsyre (5-NIPA) behandles med en R_1OH -alkohol, hvori R_1 er et lineært eller forgrenet C_1 - C_4 -alkyl, for å tilveiebringe diesteren (VI);
- ii) 5-nitrogruppen reduseres for å tilveiebringe forbindelse (VII);
- iii) diesteren reageres med 2-amino-1,3-propandiol for å tilveiebringe 5-amino- N,N' -bis[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etyl]-1,3-benzendikarboksamidet (V);
- iv) forbindelse (V) jodineres ved posisjonene 2,4,6 for å tilveiebringe 5-amino- N,N' -bis[2-hydroksy-1-(hydroksymetyl)etyl] -2,4,6-trijod-1,3-benzendikarboksamidet (IV);
- v) forbindelse (IV) behandles med borsyre eller et derivat derav ifølge ett av kravene 8-12, for å tilveiebringe forbindelsen med formel (I);
- vi) forbindelsen med formel (I) transformeres til lopamidol (II) ifølge ett av kravene 1-7 eller 14.

17. Fremgangsmåten ifølge ett av kravene 1-16, som videre omfatter rensing og isolering av lopamidol (II).

18. Fremgangsmåten ifølge krav 17, hvori rensingen er av en renhet egnet for legemiddelbruk.

19. Forbindelse med formel (I)



hvor X er OR_2 eller R_3 , og hvori R_2 og R_3 er et C_1 - C_6 -lineært eller forgrenet alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl, C_6 -aryl, eventuelt substituert med en gruppe valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl og fenyl.

20. Forbindelsen ifølge krav 19, hvori X er valgt fra gruppen som består av: fenyl, metylsubstituert fenyl, metyl og butyl.

5 **21.** Forbindelsen ifølge krav 20, hvori X er fenyl.

22. Anvendelsen av forbindelsen med formel (I) ifølge kravene 20-21 og N-(S)-2-(acetyloksy)propanoylderivat derav som mellomprodukt i syntesen av lopamidol (II).