



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3369724 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

(45)	Translation Published	2021.06.14
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.01.06
(86)	European Application Nr.	18162482.6
(86)	European Filing Date	2014.11.04
(87)	The European Application's Publication Date	2018.09.05
(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
(62)	Divided application	EP3066071, 2014.11.04
(73)	Proprietor	Bracco Imaging SPA, Via Egidio Folli 50, 20134 Milan, Italia
(72)	Inventor	BATTISTINI, Elisa, Bracco Imaging SpA, CRBVia Ribes No.5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia BUONSANTI, Federica, Bracco Imaging SpA, CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia IMPERIO, Daniela, Bracco Imaging SpA, CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging SpA, CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia NAPOLITANO, Roberta, Bracco Imaging SpA, CRBVia Ribes No. 5, 10010 Colletterto Giacosa, Italia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

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

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/>

1. Fremgangsmåte for gjenvinning av en boronsyre med formel

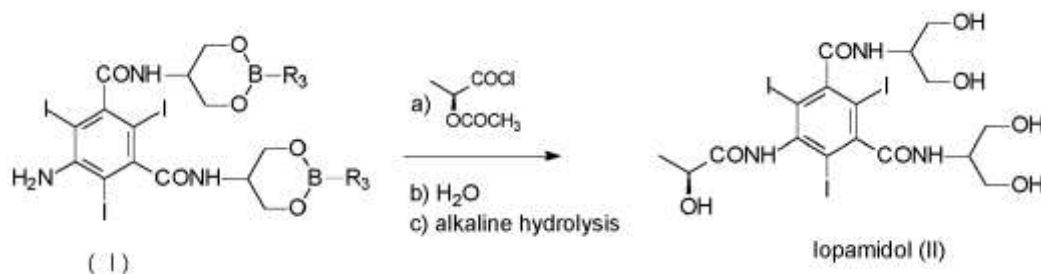


hvor R_3 er valgt fra gruppen bestående av: lineær eller forgrenet C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl og C_6 -aryl, eventuelt substituert med en gruppe valgt fra gruppen bestående av: metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *t*-butyl og fenyl, fra en vandig blanding, eventuelt omfattende et polart løsemiddel, fremgangsmåten omfattende følgende trinn:

- blanding av den vandige blandingen med et ikke-vannblandbart organisk løsemiddel valgt fra 4-metyl-2-pentanon (MIBK), 3-pentanon og 2-pentanon, hvor vektforholdet mellom boronsyren og det ikke-vannblandbare løsemiddelet er omfattet fra 1:10 til 1:20 (vekt/vekt),
- tilsetting av en vandig løsning til en endelig pH omfattet fra 6 til 7, og
- fordeling av boronsyren i den organiske ikke-vannblandbare fasen og gjenvinning av den organiske ikke-vannblandbare fasen.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor boronsyren med Formel $R_3-B(OH)_2$ anvendes for diol-beskyttelse eller dannes etter hydrolyse.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor det organiske ikke-vannblandbare løsemiddelet er 4-metyl-2-pentanon.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor forholdet mellom boronsyren og det ikke-vannblandbare løsemiddelet er omfattet fra 1:13 til 1:16 (vekt/vekt).

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R_3 er fenyl, en metylsubstituert fenyl, metyl eller butyl.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor R_3 er fenyl.
7. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-6, hvor fordelingen av boronsyren i den organiske ikke-vannblandbare fasen utføres i satsvis eller i en kontinuerlig modus.
8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor den organiske ikke-vannblandbare fasen resirkuleres.
9. Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-8 som utføres for å gjenvinne en boronsyre som angitt i krav 1 dannet i en fremgangsmåte for fremstilling av lopamidol (II) omfattende følgende reaksjon:



hvor R_3 er en lineær eller forgrenet C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_6 -sykloalkyl eller C_6 -aryl, eventuelt substituert med en gruppe valgt fra gruppen bestående av metyl, etyl, n-propyl, *i*-propyl, n-butyl, sec-butyl, *t*-butyl og fenyl; og omfattende følgende trinn:

a) reagering av forbindelsen (I) med acyleringsmiddelet (S)-2-(acetyloksy)propanoylchlorid 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 omfattet fra 0 til 7 gjennom tilsetning av vann eller en fortynnet alkalisk løsning,

hvilket frigjør hydroksylene fra de bor-inneholdende beskyttende gruppene og frembringer acetyloksyderivatet av forbindelse (II);

c) alkalisk hydrolyse av acetyloksyderivatet av forbindelse (II), som gjenoppretter (S)-2-(hydroksy)propanoylgruppen for å frembringe lopamidol (II).

10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor gjenvinningen av boronsyren utføres i trinn b) gjennom koløsemiddelekstraksjon.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, hvor boronsyren som gjenvinnes velges fra gruppen bestående av: fenylboronsyre, p-tolylboronsyre, butylboronsyre og metylboronsyre.

12. Fremgangsmåte ifølge krav 11, hvor boronsyren som gjenvinnes er fenylboronsyre.