



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2896405 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 49/10 (2006.01)
C07D 257/02 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.05.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.02.19
(86)	European Application Nr.	14172784.2
(86)	European Filing Date	2012.04.17
(87)	The European Application's Publication Date	2015.07.22
(30)	Priority	2011.04.21, DE, 102011100128
(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	Bayer Intellectual Property GmbH, Alfred Nobel Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Tyskland
(72)	Inventor	Platzek, Johannes, Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin, Tyskland Trentmann, Wilhelm, Gasselstiege 419, 48159 Münster, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54) Title **Preparation of high-purity gadobutrol**

(56) References
Cited: US-A- 5 994 536
 EP-A1- 0 988 294

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 produsere gadobutrol (= gadoliniumkompleks av N-(1-
5 hydroksymetyl-2,3-dihydroksypropyl)-1,4,7-triskarboksimetyl-1,4,7,10-
tetraazasyklododekan) med høy renhet, karakterisert ved at startmaterialet cyclen
(1,4,7,10-tetraazasyklododekan) blir omsatt med 4,4-dimetyl-3,5,8-
trioksabisyklo[5,1,0]oktan og litiumklorid i isopropanol ved forhøyede temperaturer, og
blir destillert deretter på vann og alkylert med natriummonokloracetat i alkalisk medium,
10 opparbeidet under hydrokloriske betingelser, saltene ble fjernet ved tilsetning av metanol
og råliganden blir omsatt med gadoliniumoksid i vann ved forhøyede temperaturer, pH
blir deretter justert med litiumhydroksid til 7,1 - 7,4, oppløsningen blir konsentrert og
etanol satt til i en slik mengde at et innhold av vann på 7,0-9,5% blir oppnådd,
blandingen blir deretter oppvarmet under reflux for i det minste 60 minutter og
15 råproduktet blir, etter avkjøling, isolert og tørket ved 46 - 48 °C, råprodukt blir oppløst
deretter i vann og renses på en ionbytterkaskade, hvor løsningen blir føret først gjennom
den sure og deretter gjennom den basiske ionbytter, den rensede løsningen, som har en
konduktans på < 20 µS/cm, blir deretter konsentrert, behandlet med aktivert karbon, blir
utsatt til steril filtrering og ved dosert tilsetning av etanol, justert til et innhold av vann i
20 området av 10 - 12%, deretter kokt under reflux og avkjølt, og produktet blir isolert og
tørket ved 53 - 55 °C.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at startmaterialet cyclen (1,4,7,10-
tetraazasyklododekan) blir omsatt med 4,4-dimetyl-3,5,8-trioksabisyklo[5,1,0]oktan og
25 LiCl i isopropanol ved forhøyede temperaturer, og blir destillert deretter på vann og
alkylert med natriummonokloracetat i alkalisk medium og opparbeidet under
hydrokloriske betingelser, saltene blir fjernet ved tilsetning av metanol og den råliganden
blir omsatt med gadoliniumoksid i vann ved forhøyede temperaturer, pH blir deretter
justert med litiumhydroksid til 7,1 - 7,4, oppløsningen konsentrert og etanol satt til i en
30 slik mengde at et innhold av vann på fortrinnsvis 8,5% blir oppnådd, blandingen blir
deretter oppvarmet under reflux for i det minste 60 minutter og råproduktet blir, etter
avkjøling, isolert og tørket ved 46 - 48 °C, råproduktet blir oppløst i vann og renses på en
ionbytterkaskade, hvor løsningen blir føret først gjennom den sure ionbytter, den rensede
løsningen, som har en ledningsevne på < 20 µS/cm, blir konsentrert, behandlet med
35 aktive karbon, deretter utsatt for steril filtrering og, ved dosert tilsetning av etanol i
løpet av 120 minutter, justert til et innhold av vann i området av 10 - 12%, deretter kokt
under reflux og avkjølt, og produktet blir isolert og tørket ved 53 - 55 °C.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at det oppnådde gadobutrol har en renhet (i henhold til HPLC) på mer enn 99,7% omfattende mindre enn 0,01% av frie gadolinium (III) ioner, omfattende et restinnhold av etanoloppløsningsmiddel på mindre enn 200 ppm og
- 5 omfattende en andel butrolligand (= N-(1-hydroksymetyl-2,3-dihydroksypropyl)-1,4,7-triskarboksymetyl-1,4,7,10-tetraazasyklododekan) på mindre enn 0,03%.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, karakterisert ved at det oppnådde gadobutrol har et innhold av vann på fra 3,0 til 3,5%.