



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3519394 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2020.08.10
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.05.27
(86)	European Application Nr.	17768733.2
(86)	European Filing Date	2017.09.11
(87)	The European Application's Publication Date	2019.08.07
(30)	Priority	2016.09.27, EP, 16190812
(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
(73)	Proprietor	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, 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

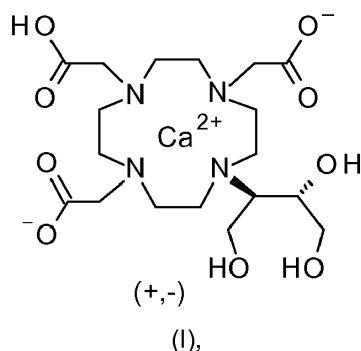
(54)	Title	METHOD FOR PRODUCING THE CRYSTALLINE FORM OF MODIFICATION A OF CALCOBUTROL
(56)	References Cited:	WO-A1-2011/054827 CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP008166276, ISSN: 0340-1022 PLATZEK J ET AL: "Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging", INORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 36, no. 26, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 6086-6093, XP002199426, ISSN: 0020-1669, DOI: 10.1021/IC970123T 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. Forbindelse med formel (I) i krystallinsk form av modifikasjon A

5



karakterisert ved at røntgen-pulverdiffraktometer-diagrammet av forbindelsen viser maksimum av 2 theta-vinkelen ved $7,6^\circ$, $9,1^\circ$, $11,1^\circ$, $11,3^\circ$, $11,9^\circ$ og $12,3^\circ$.

10

2. Forbindelse med formelen (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at det er et monohydrat med 2,0 - 2,5 vekt% etanol.

3. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at gadoliniumkomplekset av dihydroksy-hydroksy-metylpropyl-tetraazacyklododekan-trieddiksyre (gadobutrol) blir av-kompleksert, det utfelte gadoliniumsalt ble fjernet, deretter blir løsningen med de frie ligander bundet til en sur ionbytter, deretter eluert med vandig basisk løsning, deretter kompleksert med kalsium²⁺ ioner, deretter justeres Ca:butrol-støkiometri til 1:1, krystalliseringen utføres deretter fra vandig etanol med et vanninnhold på 9 - 11 vekt% vann, og deretter tørkes produktet og således er forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1 eller 2 isolert.

20

4. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at gadoliniumkomplekset av dihydroksy-hydroksy-metylpropyl-tetraazacyklododekan-trieddiksyre (gadobutrol) blir av-kompleksert med oksalsyre i vann under oppvarming, det utfelte gadoliniumoksalatet ble filtrert av, deretter blir den frie liganden bundet på en sur ionbytter og deretter eluert med vandig ammoniakkløsning, og er kompleksdannet med kalsium²⁺ ioner etter konsentrasjon av løsningen, deretter justeres Ca:butrol-støkiometri til 1:1, deretter blir den oppvarmet under reflux fra vandig etanol med et vanninnhold på 9 - 11 vekt% vann, deretter avkjølt, etter isolering ble det tørket, og således er forbindelsen med formel (I) ifølge krav 1 eller 2 isolert.

30

5. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 3 eller 4, karakterisert ved at kalsiumkarbonat brukes til kompleksdannelsen.

5 6. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsen med formel (I) ifølge krav 3, 4 eller 5, karakterisert ved at kalsiumkarbonat brukes til kompleksdannelsen og at kompleksdannelsen utføres i et temperaturområde på $\geq 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

7. Forbindelse med formelen (I) ifølge krav 1 eller 2, fremstilt ved en av fremgangsmåtene ifølge et hvilket som helst av kravene 3, 4, 5 eller 6.

10

8. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 2 i en renhet på $\geq 99,0\%$.

9. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 2 i en renhet på $\geq 99,7\%$.

15 10. Bruk av en forbindelse med formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 7, 8 eller 9 for fremstilling av galeniske formuleringer av gadobutrol.