

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-073057- -00000-0000

Fecha: 2012-05-04 13:15:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CALCOBUTROL.

SOLICITANTE: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH

DIRECCIÓN: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim,  
Alemania.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de Mayo de 2012

P2012/000054

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-073057- -00000-0000

Fecha: 2012-05-04 13:15:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

## PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

### PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2012/000054

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)

Nombre: BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GmbH

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Alemania.

C.C. ☐ NIT ☐

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

C.E. ☐ Otro ☐

Lugar de Constitución: Alemania

Cual                     

Teléfono:                      Fax:                     

E-mail:                     

Número                     

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

IDENTIFICACIÓN

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá

C.C. ☒ NIT ☐

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

C.E. ☐ Otro ☐

Cual                     

Número 79.782.747Bta  
TP 74.295

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: 1) Johannes PLATZEK; 2) Wilhelm TRENTMANN.

Dirección: 1) Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin, Alemania; 2) Gasselstiege 419, 48159 Münster, Alemania.

Nacionalidad o Domicilio: 1) y 2) Alemana.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/066655

Fecha Noviembre 02, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/054827

Fecha Mayo 12, 2011

6

Título (54) PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CALCOBUTROL.

Clasificación Internacional (51) C07D 257/02; A61K 49/10.

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Noviembre 04, 2009

(31) Número de Solicitud

10 2009 053 171.8

9

Comprobante de pago No. 12-

Fecha Abril de 2012



**ANEXOS**



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



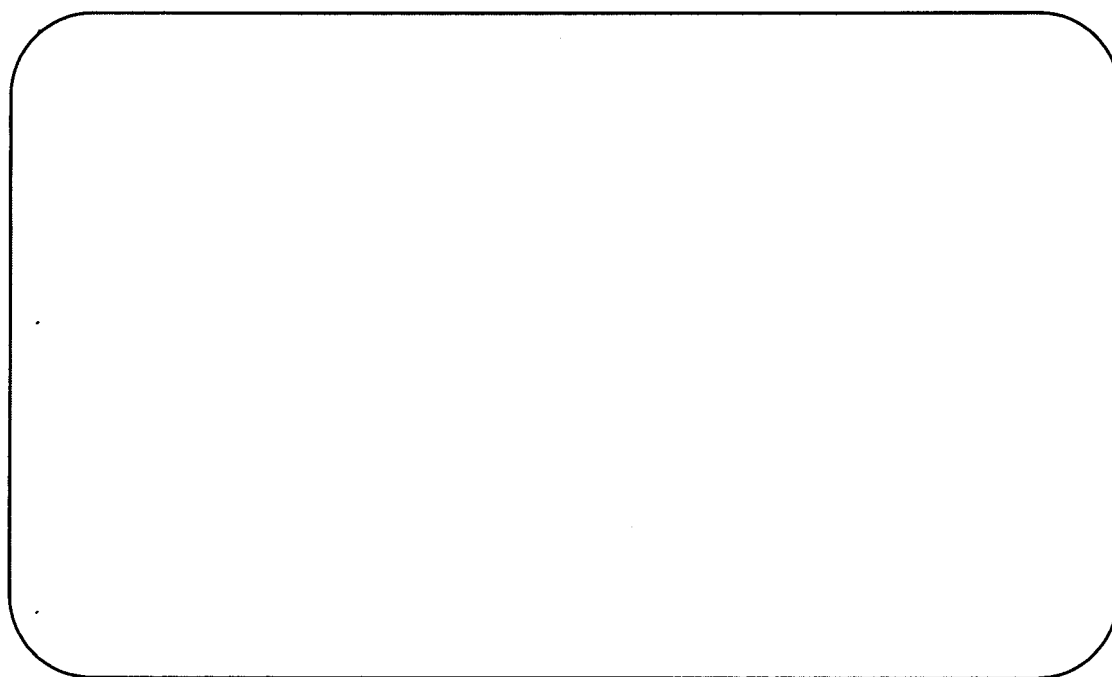
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



**FIGURA CARACTERÍSTICA:**



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                          |                |                                          |
|------------------------------------------|----------------|------------------------------------------|
| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 12 - 0037965                         |
|                                          |                | Bogotá D.C., Abril 18 de 2012 - 16:09:42 |

|                                        |                |
|----------------------------------------|----------------|
| RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS | NI 830.122.870 |
|----------------------------------------|----------------|

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 455539755 | 10/04/2012 | 5.355.000.00 |

|                           |                                            |              |              |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                            |              |              |
| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 590.000.00   | 590.000.00   |
|                           |                                            |              | \$590.000.00 |
| =====                     |                                            |              |              |

SON: \*\*QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
No. 12-073057- -00000-0000  
Fecha: 2012-05-04 13:15:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)  
(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
12 May 2011 (12.05.2011)



(10) International Publication Number  
**WO 2011/054827 A1**

(51) International Patent Classification:  
C07D 257/02 (2006.01) A61K 49/10 (2006.01)

(21) International Application Number:  
PCT/EP2010/066655

(22) International Filing Date:  
2 November 2010 (02.11.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
10 2009 053 171.8  
4 November 2009 (04.11.2009) DE

(71) Applicant (for all designated States except US): BAYER  
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
[DE/DE]; Müller Strasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PLATZEK, Jo-  
hannes [DE/DE]; Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE).  
TRENTMANN, Wilhelm [DE/DE]; Uppenbergstr. 14,  
48149 Münster (DE).

(74) Common Representative: BAYER SCHERING  
PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT; Law and  
Patents, Patents and Licensing, Müller Strasse 178, 13353  
Berlin (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,  
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,  
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,  
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,  
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,  
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF CALCOBUTROL

(57) Abstract: The invention concerns a process for the preparation of the calcium complex of 0-(2,3-Dihydroxy-1-(hydrox-  
ymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-4,7-triacetic acid, also known as Calcobutrol, starting from the pure gadolinium  
complex (Gadobutrol). The invention furthermore concerns Calcobutrol with a hitherto unknown level of purity.

## Process for the preparation of Calcobutrol

### Field of the Invention

The present invention concerns a process for the preparation of the calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid, also known as Calcobutrol, and its use for the preparation of galenic formulations. The invention furthermore concerns Calcobutrol with a hitherto unknown level of purity.

### Background of the Invention

Calcobutrol is an additive in the galenic formulations of Gadobutrol and solves the problem of preventing the release of free gadolinium in the formulations (solutions). Gadobutrol is a gadolinium-containing contrast agent for nuclear spin tomography and has been allowed in Germany since 2000 as Gadovist® for the indication "contrast enhancement by cranial and spinal magnetic resonance tomography (MRT)" (EP 0 448 181 B1, EP 0 643 705 B1, EP 0 986 548 B1, EP 0 596 586 B1, and CA patent 1341176). Gadobutrol is a non-ionic complex, consisting of gadolinium(III) and the macrocyclic ligand 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid (butrol). Gadovist is sold as a 1 molar aqueous solution and has the following components in the formulation: Gadobutrol, Calcobutrol sodium salt, Trometamol, hydrochloric acid and water for injection.

It has been found that for most gadolinium-containing contrast agents it is an advantage to apply an excess of the complex-forming ligand in the formulation in the form of the calcium complex (EP 0 270 483 B2). The role of the calcium complex is to prevent the release of free gadolinium in the formulation (e.g. by storage for several years, re-complexation with foreign ions from the glass).

The synthesis of the calcium complex (Calcobutrol) is described in detail in Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093. The process disclosed therein, however, does not provide Calcobutrol with the purity required by the authorities. An exact reproduction of the process of Scheme 3 (page 6088-6089) results in a material with a purity of only about 94%, as measured by HPLC (stationary phase: Hypersil

phenyl (5  $\mu$ m) from SHANDON; mobile phase: acetonitrile/borate buffer (pH 8) in the vol. ratio 20/100; detection: UV detector (200 nm); injection volume: 10  $\mu$ l). The ligand available from the synthesis of Gadobutrol (butrol) does not have the required high purity for directly transferring it to the calcium complex. A further  
 5 purification of the ligand is difficult due to the zwitterionic nature of the ligand. Unlike the ligands BOPTA, DTPA, and DOTA, which crystallise at a pH of 1.7-1.8 (according to US 5,595,714), it is not possible to crystallise butrol at any pH (see comparative Example below) and thus not possible to purify it by crystallisation. Without being bound by a specific theory, the difference in ability to crystallise is  
 10 ascribed to the dihydroxy-hydroxymethyl-propyl sidechain in butrol, which is not present in any of BOPTA, DTPA, or DOTA. It is likely that the lack of crystallisation is due to a difference in polarity or the ability to form hydrogen bonds. Finally, another possible reason could be the so-called "glycerol effect" from the dihydroxy-hydroxymethyl-propyl sidechain, i.e. the ability of glycerol to prevent  
 15 crystallisation of water at 0°C, disrupting hydrogen bonds in the water crystals.

While the neutral gadolinium complex (Gadobutrol) can be purified in an ion exchange column (such as Amberlite IRC 50, Amberlite FPC3500, or Amberlite IRA 67) and subsequently obtained in very high purity (> 99.7%) through a very  
 20 efficient crystallisation (e.g. from ethanol, preferably with less than 200 ppm water), this is not possible for Calcobutrol because of the extra acid functionality. A purification of the calcium complex was unsuccessful since even by preparative HPLC there was an impurity very close to the main peak that could not be separated. Several different ways of separating Calcobutrol by HPLC were  
 25 attempted (varying mobile phases, gradients etc.), but none of them accomplished the separation.

The thermodynamic stability constant of Calcobutrol and the acid dissociation constant have been determined by pH-potentiometric equilibrium titrations of the  
 30 ligand (butrol) in the presence of  $\text{Ca}^{2+}$  ions (at 25 °C, in 0.1 N KCl) at different ratios of  $\text{Ca}^{2+}$ :ligand. The results are:

$$\log(K_{\text{CaL}^-}) = 14.67 \pm 0.02$$

$$K_{\text{CaL}^-} = [\text{CaL}^-]/[\text{Ca}^{2+}][\text{L}^{3-}]$$

$$35 \quad \text{p}K_a = 3.39 \pm 0.12$$

$$K_a = [\text{CaL}^-][\text{H}^+]/[\text{CaLH}]$$

Based on these measured values, the distribution of calcium between free calcium ion, neutral complex (Calcobutrol, ligand has two negative charges), and anionic complex (ligand has three negative charges) can be calculated for different pH values. The result is presented in Figure 1. It is evident that the neutral complex does not constitute more than 20% of the calcium-containing species at any pH. Due to this equilibrium between the calcium-containing species, preparative methods in aqueous solution will lead to some impurities.

10 While the anionic complex is the dominant species at higher pH values, this is not very useful for purification purposes. The salts with this complex (e.g. the sodium salt) are not suitable for work-up. The sodium salt of the complex is a highly hygroscopic, glassy material, which cannot be handled at any useful scale. In the preparation of the Gadovist solution, the sodium salt is therefore prepared *in situ* by adding sodium hydroxide to Calcobutrol.

The large difference in stability between Gadobutrol and Calcobutrol is what makes Calcobutrol useful in the Gadovist formulation in the first place, i.e. the large difference in stability between the gadolinium complex and the calcium complex means that the calcium complex will scavenge any free gadolinium ions by forming the gadolinium complex.

It is an object of the present invention to obtain very pure Calcobutrol in the highest possible yield, preferably in crystalline form.

25

### **Brief Description of Figures**

Figure 1 shows the distribution of calcium-containing species as a function of pH for the Calcobutrol complex and associated compounds.

### **30 Detailed Description of the Invention**

It has surprisingly been found that it is possible to prepare Calcobutrol efficiently by starting from very pure Gadobutrol. The gadolinium is removed by de-

complexation from the complex Gadobutrol to obtain the ligand with a high purity, which subsequently is complexed with  $\text{Ca}^{2+}$  ions.

The de-complexation of gadolinium complexes with oxalic acid by addition of a mineral acid (preferably hydrochloric acid) is described in the literature for ligands different from butrol. It is disclosed in US 5,595,714 how gadolinium as well as the free ligand can be regained through de-complexation with oxalic acid/hydrochloric acid from the gadolinium-containing contrast agent. The use of the process for preparing calcium salts is not disclosed in US 5,595,714.

10

The present invention concerns a process for the preparation of the calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid (Calcobutrol), wherein

- a) the gadolinium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid (Gadobutrol) is de-complexed with a de-complexing agent,
- b) the precipitated gadolinium salt is removed,
- c) the free ligand in the solution resulting from b) is bound to an acidic ion exchange resin,
- d) said resin is eluted with an aqueous alkaline solution,
- e) the eluate is treated with acidic ion exchange resin, and
- f) the ligand is complexed with  $\text{Ca}^{2+}$  ions and crystallised.

The term "de-complexing agent" in the context of the present invention is intended to mean a reagent capable of forming Gd salts which are only slightly soluble in water. Examples of de-complexing reagents are oxalate ion sources, such as oxalic acid, and phosphate ion sources, such as phosphoric acid, which form the insoluble gadolinium oxalate and gadolinium phosphate salts, respectively. Preferred de-complexing agents are oxalic acid and phosphoric acid, most preferred oxalic acid.

The de-complexation works particularly well in water at temperatures from 75 to 100°C, such as from 80 to 95°C, for example from 87.5 to 92.5°C, preferably at about 90°C.

35

After the release of the ligand (butrol) follows the treatment with acidic ion exchange resin, especially at a pH value of 3.65 to 3.80, preferably at about 3.72. Amberlite 252 C or Amberlite IR 120 are examples of useful ion exchange resins.

- 5 Preferred aqueous alkaline reagents for the eluent are bases that may be removed from an aqueous solution by distillation. The advantage of such reagents is that they will be removed from the ligand-containing eluate by evaporation of water. The aqueous alkaline reagents may be ammonia or volatile amines. In the present context, the term "volatile amine" is intended to mean any primary, secondary or
- 10 tertiary aliphatic amine independently with 1 to 4 carbon atoms in the alkyl chain bonded to the central nitrogen atom and which has a boiling point at atmospheric pressure at 95°C or less, such as at 80°C or less, 70°C or less, 60°C or less, 50°C or less, 40°C or less, preferably at 30°C or less or at 15°C or less. Examples of volatile amines are methylamine, ethylamine, n-propylamine, isopropylamine,
- 15 dimethylamine, diethylamine, triethylamine, trimethylamine, di-n-propylamine, di-isopropylamine, n-butylamine, sec-butylamine, 1-amino-2,2-dimethylpropane, 2-amino-2-methylbutane, 2-amino-3-methylbutane, 2-aminopentane, and 3-aminopentane. In a presently preferred embodiment, the alkaline reagent for the eluent is ammonia, dimethylamine, methylamine, ethylamine, trimethylamine,
- 20 iso-propylamine, or mixtures thereof, more preferred ammonia or dimethylamine, or mixtures thereof, most preferred is ammonia.

In one embodiment, the free ligand is complexed with  $\text{Ca}^{2+}$  ions directly after treating with the ion exchange resin, i.e. without isolating the ligand first. In

25 another embodiment, the free ligand is first isolated by freeze-drying before complexation with  $\text{Ca}^{2+}$  ions.

Calcium carbonate, oxide, or hydroxide are preferred sources of  $\text{Ca}^{2+}$  ions for complexation. Said complexation is preferably carried out in aqueous solution at

30 temperatures from 75 to 100°C, such as from 80 to 95°C, for example from 87.5 to 92.5°C, preferably at about 90°C.

It was surprisingly found that the addition of mineral acid, as described in US 5,595,714, is not necessary for de-complexation. If highly pure Gadobutrol is

35 reacted directly in water with a stoichiometric amount of de-complexing agent,

such as oxalic acid, a colourless solution of butrol in water of excellent quality and purity after quantitative de-complexation and filtering off of gadolinium oxalate is obtained. Thus, in one embodiment, the de-complexing agent, such as oxalic acid, is added to Gadobutrol at a pH higher than 2, such as at a pH higher than 3, e.g. 5 a pH higher than 4, preferably a pH higher than 4.5. The Calcobutrol complex may be prepared directly from the butrol solution after a further purification step.

To assure that no free gadolinium is present in the butrol solution, it is put through an ion exchange treatment. To remove any residual ions the butrol 10 solution is placed on an ion exchange column and washed thoroughly with water. Subsequently, the ligand is eluted with an aqueous alkaline reagent, such as ammonia-water, and the aqueous eluate solution is evaporated gently under vacuum. The residue is diluted with water. After treatment with active carbon the pH value is set to 3.7 by addition of acidic ion exchange resin. The exchange resin 15 is filtered off and the solution is subsequently freeze-dried.

Phosphoric acid may be used instead of oxalic acid. In this case, gadolinium phosphate ( $\text{GdPO}_4$ ) precipitates. The ligand may be worked up in an analogous manner. 20

It is in principle possible to continue directly and perform the complexation with a calcium salt. It has been found, however, that it is possible to isolate the ligand through gentle freeze-drying, a convenient storage form being obtained in this way.

25

The final reaction to Calcobutrol is carried out by complexing butrol with a stoichiometric amount of calcium carbonate in water with heating.  $\text{CaO}$  and  $\text{Ca(OH)}_2$  may, however, also be used.

30 To remove particles and nuclei treatment with active carbon and subsequent filtration is used. The filtrate is evaporated in vacuum as much as possible and is brought to crystallisation through addition of ethanol. For this, heating with reflux and subsequent cooling is applied. The precipitated crystalline product is filtered off and washed with a little bit of ethanol. Subsequently, it is dried at  $70^\circ\text{C}$  in a

vacuum chamber. It has been found that crystallisation may also be made from acetone or isopropanol, ethanol however being the preferred solvent.

Without being bound by a particular theory, it has been found that the  
5 crystallisation of Calcobutrol in ethanol or other suitable solvents drives the equilibrium in aqueous solution between free calcium ions and ligands on the one hand and the Calcobutrol complex on the other hand (illustrated in Figure 1) towards the stable, crystallised complex. Thus, at stoichiometric amounts of calcium ions and butrol at the beginning of the complexation step only the  
10 complex remains after crystallisation. It has however also been found that pure butrol must be used for the complexation process to result in pure Calcobutrol. If the butrol is not pure, the Calcobutrol will contain a similar level of impurities. This was observed for the process according to Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093.

15 In one embodiment, the invention concerns a process, wherein the gadolinium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic (Gadobutrol) acid is de-complexed with oxalic acid or phosphoric acid in water with heating, the precipitated gadolinium  
20 oxalate/phosphate is filtered off, the free ligand is bound to an acidic ion exchange resin, the resin is eluted with an aqueous ammonia solution, after evaporation of the solution pH is set to 3.6-3.8 with acidic ion exchange resin, the solution is freeze-dried, the ligand is complexed with  $\text{Ca}^{2+}$  ions with heating, the complex is crystallised from ethanol after complete reaction, and after isolation  
25 the crystals are dried under vacuum.

The Calcobutrol prepared in this manner is characterised by a very high quality. The product is colourless and soluble in water and has a purity of 99.0% or more, in some batches of 99.4% or more (purity according to HPLC, 100% method). The  
30 whole process, from Gadobutrol to Calcobutrol, is characterised by a high reproducibility and workability. The total yield of 91.2% is very good. The product is stable for storage and may be used for the formulation of Gadovist solutions. The sodium salt of Calcobutrol is obtained through addition of a stoichiometric amount of sodium hydroxide *in situ*. Gadovist solutions prepared in this manner

are stable for several years and provide the security that toxic gadolinium will never be released into the solution.

It has thus been achieved to meet the wishes of authorities and practitioners, to  
5 provide Calcobutrol with high purity at a low cost, which may be used directly for further processing and preparation of Gadovist.

The invention also concerns the use of the calcium complex's 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid for  
10 the preparation of commercial galenic formulations of Gadobutrol.

**Examples**

HPLC, 100% method

Stationary phase:                   Hypersil ODS, 3 µm, or equivalent packing material  
125 x 4.6 mm

15 Mobile phase:

Eluent A:                           Prepare a solution with 2.0 g per liter octanesulfonic acid sodium salt monohydrate in water. Adjust the pH value to 2.0±0.1 with sulphuric acid.

Eluent B:                           Acetonitrile for chromatography

20 Gradient schedule:

| Time<br>[min] | Eluent A<br>[vol %] | Eluent B<br>[vol %] |
|---------------|---------------------|---------------------|
| 0             | 87                  | 13                  |
| 20            | 87                  | 13                  |
| 45            | 70                  | 30                  |
| 50            | 70                  | 30                  |
| 51            | 87                  | 13                  |
| 60            | 87                  | 13                  |

25

Flow rate:                         1.0 ml/min

30 UV detection wavelength: 197 nm

Sample concentration:       7 mg/1 ml eluent A

Injection volume:           10 µl

Comparative example

It is not possible to use the process disclosed in US 5,595,714 for the preparation of Calcobutrol. Gadobutrol is, as described in the US patent, stirred with hydrochloric acid and then oxalic acid in water (pH 0.8) at 20°C for about 6 h.,  
5 and the precipitated gadolinium oxalate is filtered off. The filtrate is divided into several portions and the pH value is adjusted by addition of 20% aqueous sodium hydroxide. Since it is unknown at which pH the ligand would crystallise, several solutions, each with a pH difference of 0.1, are tested. The result of the crystallisation experiments is provided in the following table:

| pH value | After 24 h  | After 1 week | After 1 month |
|----------|-------------|--------------|---------------|
| 0.8      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 0.9      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.0      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.1      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.2      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.3      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.4      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.5      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.6      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.7      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.8      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 1.9      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.0      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.1      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.2      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.3      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.4      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.5      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.6      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.7      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.8      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 2.9      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 3.0      | No crystals | No crystals  | No crystals   |
| 3.1      | No crystals | No crystals  | No crystals   |

|     |             |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|
| 3.2 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.3 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.4 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.5 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.6 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.7 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.8 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 3.9 | No crystals | No crystals | No crystals |
| 4.0 | No crystals | No crystals | No crystals |

It has not been successful trying to crystallise the ligand according to the teaching of the US patent. HPLC studies show that under the strongly acidic conditions the appearance of new impurities are observed, which lead to a decrease in the quality of the ligand. It is furthermore observed that the originally colourless ligand turns yellow after 6 hours and the impurity can not be removed. The method from the US patent described above is thus unsuitable for the preparation of Calcobutrol since the further work-up of this ligand only results in coloured Calcobutrol with 93% purity (HPLC, 100% method).

It has surprisingly been shown, however, that isolation via crystallisation is not necessary. Conditions have been found that are so gentle that it is possible to remove gadolinium from the complex, so that the highly pure ligand in solution may be reacted directly or isolated by freeze-drying.

Example 1: Preparation of butrol

26.255 kg of Gadobutrol (water content 4.78%, purity > 99% assured by ion exchange and crystallisation) and 10.108 kg of oxalic acid dihydrate (solid, 99%) are poured in a container with a stirrer, 175 liters of demineralised water are added and the mixture is stirred at 90°C for 5 hours. The mixture is cooled to 20°C (pH measurement gives values from 3.1 to 3.5). The precipitated gadolinium oxalate is siphoned and washed twice with 50 l of water. The filtrate is put on a cation exchange column, filled with 250 l of Amberlite 252 C, and then the column is washed with water.

The product is eluted with a mixture of 250 l demineralised water and 125 l of 25% ammonia from the column and collected in 13 fractions.

| Eluate fraction | Volume in l | pH   | TLC finding <sup>1</sup> |
|-----------------|-------------|------|--------------------------|
| 1               | 50          | 4.4  | No product               |
| 2               | 50          | 4.6  | No product               |
| 3               | 45          | 4.4  | No product               |
| 4               | 45          | 3.9  | No product               |
| 5               | 20          | 3.6  | <b>Product</b>           |
| 6               | 30          | 3.7  | <b>Product</b>           |
| 7               | 40          | 3.7  | <b>Product</b>           |
| 8               | 25          | 4.9  | <b>Product</b>           |
| 9               | 20          | 5.4  | <b>Product</b>           |
| 10              | 45          | 10.9 | <b>Product</b>           |
| 11              | 50          | 12.2 | No product               |
| 12              | 50          | 12.3 | No product               |
| 13              | 100         | 2.3  | No product               |

5 Eluate fractions 5 to 10 are evaporated on a rotary evaporator at 70°C bath temperature in vacuum to approximately 35 l. The pH value of the concentrate is 6.7.

10 The oily residue is taken up in 125 l of demineralised water and 3.75 kg of active carbon (Norit SX PLUS, first washed thoroughly with water) are added, and the solution is then heated to 90°C inner temperature for 1 hour. The warm solution is filtered to remove the active carbon and the carbon is washed three times with 25 l of 70°C water each time.

15 The mixture is cooled to 20°C, the pH is adjusted to pH 3.72 by addition of acidic ion exchange resin (Amberlite IR 120, the resin is added in portions of 6.5 l – a total of 45.5 l; a 100 ml probe was taken – additional resin did not change the

<sup>1</sup> It is decided by TLC (Thin-layer chromatography) whether a fraction contains product.

pH). The ion exchange resin is filtered off and washed 4 times with 25 l of demineralised water each time. The filtrate together with the washing water is evaporated in a heating stirrer at 70°C under vacuum to a volume of approximately 100 l. The solution is cooled to 20°C and subsequently freeze-dried in a freeze-drier.

Yield: 18.15 kg (17.69 kg = 95% theoretical, adjusted for water) colourless amorphous powder.

10 Water contents (Karl-Fischer): 2.60%

Elementary analysis (corrected for water):

| Element    | C     | H    | N     | O     |
|------------|-------|------|-------|-------|
| Calculated | 47.99 | 7.61 | 12.44 | 31.96 |
| Found      | 47.77 | 7.73 | 12.38 | 32.04 |

HPLC purity (100% method): > 99%

15

Example 2: Preparation of Calcobutrol

A total of 3.356 kg calcium carbonate (99.3%) is added in portions to 15.39 kg butrol (water contents: 2.6%) dissolved in 120 l demineralised water and it is stirred for one hour at 90°C inner temperature. It is subsequently cooled to 20°C and 1.5 kg active carbon (Norit SX PLUS; the carbon is first washed thoroughly with water) is added. It is stirred for one hour at 20°C and the carbon is subsequently filtered off. The carbon is washed three times with 15 l of water each time.

Subsequently, the filtrate together with the washing water is evaporated in a heating stirrer at 80°C under vacuum to an oil, which can still be stirred and corresponds to 1.4 times the original butrol. 150 l of ethanol is added to the oil and it is subsequently boiled under reflux for 3 hours. It is cooled to 20°C and the precipitated crystal suspension is filtered off. The crystals are washed twice with 15 l ethanol each time.

The product, still moist from ethanol, is dried in a vacuum dryer set to 70°C until the weight is constant.

Yield: 16.27 kg (96% theoretical) colourless crystals

5

Elementary analysis:

| Element    | C     | H    | N     | O     | Ca   |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| Calculated | 44.34 | 6.41 | 11.49 | 29.53 | 8.22 |
| Found      | 44.54 | 6.57 | 11.34 | 29.43 | 8.17 |

HPLC purity (100% method): > 99.0%

- 10 Experiments on a laboratory scale corresponding to this example were conducted with acetone and isopropanol instead of ethanol as the solvent for crystallisation. Similar purities were obtained.

**Claims**

1. The calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid with a purity of 99.0% or more.
- 5 2. The complex according to claim 1 with a purity of 99.4% or more.
3. Use of the complex according to claim 1 or 2 for preparation of galenic formulations of Gadobutrol.
- 10 4. A process for the preparation of the calcium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid (Calcobutrol), wherein
  - a) the gadolinium complex of 10-(2,3-Dihydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl)-1,4,7,10-tetraazacyclodecane-1,4,7-triacetic acid (Gadobutrol) is de-complexed
  - 15 with a de-complexing agent,
  - b) the precipitated gadolinium salt is removed,
  - c) the free ligand in the solution resulting from step b) is bound to an acidic ion exchange resin,
  - d) said resin is eluted with an aqueous alkaline solution,
  - 20 e) the eluate is treated with acidic ion exchange resin, and
  - f) the ligand is complexed with  $\text{Ca}^{2+}$  ions and crystallised.
5. The process according to claim 4, wherein the de-complexing agent in step a) is an oxalate ion source or a phosphate ion source.
- 25 6. The process according to claim 5, wherein the de-complexing agent in step a) is oxalic acid.
7. The process according to any one of claims 4 to 6, wherein the de-
- 30 complexation reaction according to step a) is carried out in water at temperatures from 75 to 100°C.

8. The process according to any one of claims 4 to 7, wherein the aqueous alkaline solution of step d) is a solution of ammonia or a volatile amine, or mixtures thereof.
- 5 9. The process according to claim 8, wherein the aqueous alkaline solution in step d) is a solution of ammonia, dimethylamine, methylamine, ethylamine, trimethylamine, iso-propylamine, or mixtures thereof.
- 10 10. The process according to claim 9, wherein the aqueous alkaline solution in step d) is a solution of ammonia.
11. The process according to any one of claims 4 to 10, wherein the product resulting from step e) is isolated by freeze-drying.
- 15 12. The process according to any one of claims 4 to 10, wherein the product resulting from step e) is reacted directly with calcium ion source without isolating it first.
- 20 13. The process according to any one of claims 4 to 12, wherein the calcium ion source in step f) is calcium carbonate, oxide, or hydroxide.
14. The process according to any one of claims 4 to 13, wherein the pH in step a) before adding the de-complexing agent is higher than 2.

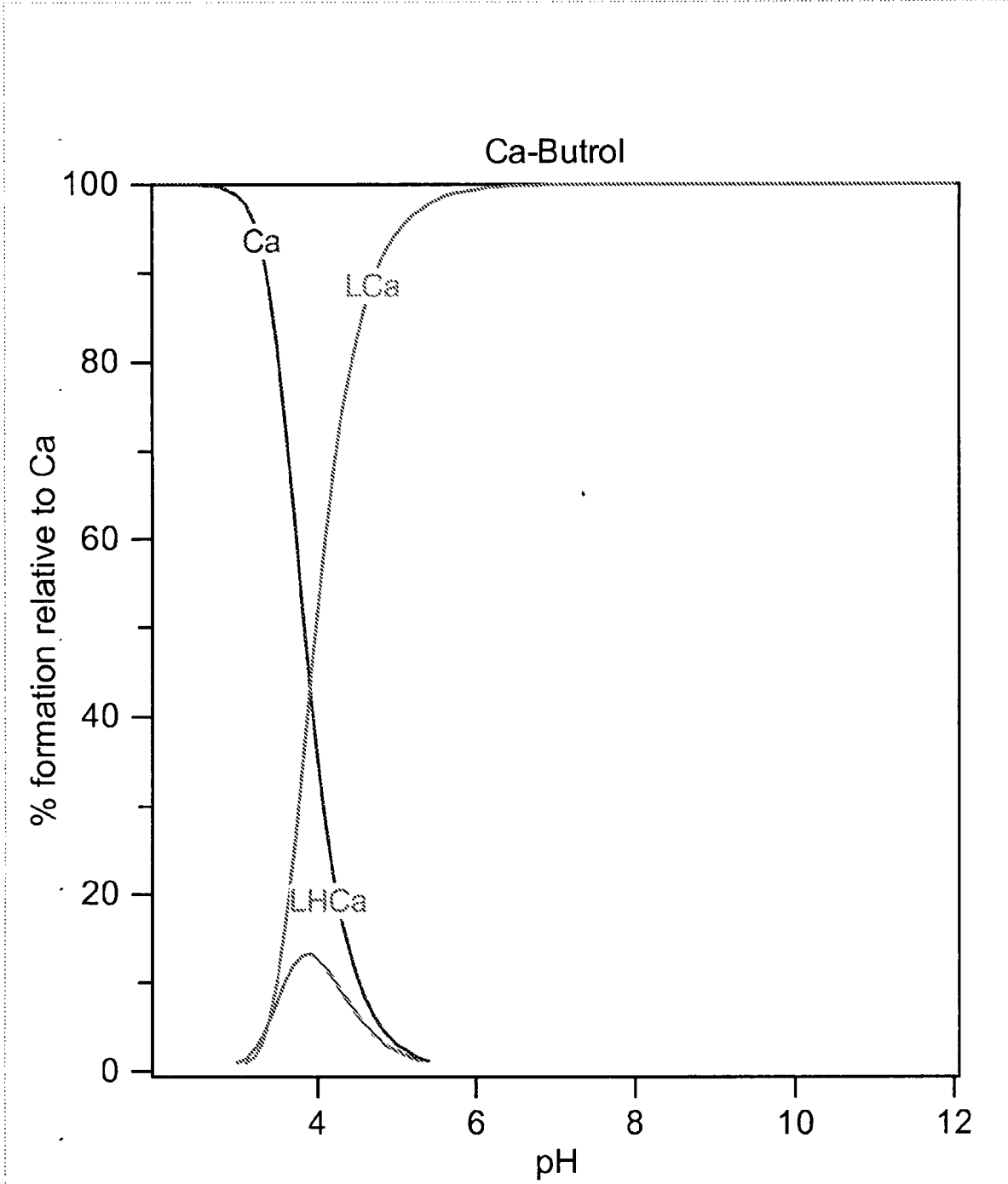


FIG. 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/066655

|                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>INV. C07D257/02 A61K49/10<br>ADD.                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07D                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No.                                                |
| X                                                                                                                                                                                                                                                        | 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: DOI:10.1021/IC970123T cited in the application | 1-3                                                                  |
| A                                                                                                                                                                                                                                                        | page 6089; compound 12<br>page 6090, column 2, paragraph 4<br>conclusions;<br>page 6093<br><br>-----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                            | 4-13                                                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>* Special categories of cited documents :</b>                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"A"</b> document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"E"</b> earlier document but published on or after the international filing date                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"L"</b> document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"O"</b> document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"P"</b> document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"T"</b> later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"X"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"Y"</b> document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| <b>"&amp;"</b> document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>16 December 2010                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><br>22/12/2010 |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Authorized officer<br><br>Koch, Kristian                             |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/066655

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                    |                       |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                 | Relevant to claim No. |
| A                                                    | EP 0 743 283 A2 (BRACCO SPA [IT]; DIBRA SPA [IT] BRACCO IMAGING SPA [IT])<br>20 November 1996 (1996-11-20)<br>claim 1<br><br>----- | 4-14                  |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/066655

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0743283                                | A2                  | 20-11-1996                 |                     |
|                                           |                     | AT 202542 T                | 15-07-2001          |
|                                           |                     | DE 69613510 D1             | 02-08-2001          |
|                                           |                     | DE 69613510 T2             | 25-10-2001          |
|                                           |                     | DE 743283 T1               | 15-05-1997          |
|                                           |                     | ES 2095821 T1              | 01-03-1997          |
|                                           |                     | GR 97300003 T1             | 28-02-1997          |
|                                           |                     | IT M1950986 A1             | 18-11-1996          |
|                                           |                     | JP 2889914 B2              | 10-05-1999          |
|                                           |                     | JP 9100284 A               | 15-04-1997          |
|                                           |                     | NO 962041 A                | 18-11-1996          |
|                                           |                     | PT 743283 E                | 31-10-2001          |
|                                           |                     | US 5595714 A               | 21-01-1997          |

(12) PUBLICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL BAJO PCT

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional  
12 de mayo de 2011 (12.05.2011)

(10) Número de publicación internacional  
WO 2011/054827 A1

(51) Clasificación internacional de Patentes:  
C07D 257/02 (2006.01) A61K 49/10 (2006.01)  
(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/EP2010/066655  
(22) Fecha de la presentación internacional  
2 de noviembre de 2010 (2.11.2010)  
(25) Idioma de la presentación: inglés  
(26) Idioma de la publicación: inglés  
(30) Datos de la prioridad  
10 2009 053 171.8 4 de noviembre de 2009  
(04.11.2009) DE  
(71) Solicitante (para todos los estados con excepción de US)  
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELL-  
SCHAFT [DE/DE];Müllerstrasse 178,13353 Berlin, (DE)  
(72) Inventores; e  
(75) Inyentores/Solicitantes: (para US únicamente)  
PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Str. 55, 12621  
Berlin, (DE). TRENTMANN, Wilhelm [DE/DE];  
Uppenbergsr. 14, 48149 Münster, (DE).  
(74) Representante: BAYER SCHERING PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT, Law and Patents, Patents  
& Licensing; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, (DE)

(81) Estados designados (en la medida en que no se  
indique lo contrario para cada tipo de protección  
nacional disponible):AE, AG, AL, AM, AO, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,  
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,  
LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,  
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,  
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,  
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.  
(84) Estados designados: (en la medida en que no se  
indique lo contrario para cada tipo de protección  
regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW) Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AL, AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,  
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:  
- con el informe de búsqueda internacional (Art.  
21(3))

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE CALCIBUTROL

(57) Resumen: Proceso para la preparación del complejo con calcio del ácido 0-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, que también se conoce como Calcobutrol, comenzando a partir del complejo con gadolinio (Gadobutrol) puro. Además, Calcobutrol con un nivel de pureza desconocido hasta el presente.

## PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CALCOBUTROL

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación del complejo con calcio del ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclo decano-1,4,7-triacético, que también se conoce como Calcobutrol, y su uso para la preparación de formulaciones medicinales. La invención también se refiere a Calcobutrol con un nivel de pureza desconocido hasta ahora.

### Antecedentes de la invención

El Calcobutrol es un aditivo de las formulaciones medicinales de Gadobutrol y resuelve el problema de impedir la liberación de gadolinio libre de las formulaciones (soluciones). El Gadobutrol es un agente de contraste que contiene gadolinio para tomografía de spin nuclear y su uso ha sido autorizado en Alemania desde 2000 como Gadovist® para la indicación "intensificación del contraste en la tomografía resonancia magnética (MRT) de cráneo y espinal" (EP 0 448 181 B1, EP 0 643 705 B1, EP 0 986 548 B1, EP 0 596 586 B1, y patente CA 1341176). El Gadobutrol es un complejo no iónico, que consiste en gadolinio(III) y el ligando macrocíclico ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (butrol). Gadovist® se comercializa como una solución acuosa 1 molar y en su formulación tiene los siguientes componentes: Gadobutrol, Calcobutrol sal sódica, Trometamol, ácido clorhídrico y agua para inyección.

Se ha descubierto que para la mayoría de los agentes de contraste que contienen gadolinio es ventajoso poder aplicar con la formulación un exceso del ligando formador de complejo en la

forma del complejo con calcio (EP 0 270 483 B2). El papel que desempeña el complejo con calcio es impedir la liberación de gadolinio libre de la formulación (por ejemplo debido a un almacenamiento de varios años, o por recomplejación con iones extraños del vidrio).

La síntesis del complejo con calcio (Calcobutrol) se describe en detalle en Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093. Sin embargo, el proceso que se divulga allí, no provee Calcobutrol con la pureza que requieren las autoridades. Una reproducción exacta del proceso del esquema 3 (página 6088-6089) da como resultado un material con una pureza del solo aproximadamente 94%, medido por HPLC (fase estacionaria: Hypersil Phenyl (5 µm) de SHANDON; fase móvil: solución amortiguadora de pH de acetonitrilo/borato (pH 8) en una proporción en volumen 20/100; detección: detector UV (200 nm); volumen de inyección: 10 µl). El ligando que se puede obtener de la síntesis de Gadobutrol (butrol) no tiene la alta pureza necesaria para transferirlo directamente al complejo con calcio. Una purificación adicional del ligando es difícil debido a la naturaleza dipolar del ligando. A diferencia de los ligandos BOPTA, DTPA, y DOTA, que cristalizan a un pH de 1,7-1,8 (de acuerdo con US 5.595.714), no es posible cristalizar el butrol a ningún pH (véase el ejemplo comparativo más adelante) y por lo tanto no es posible purificarlo por cristalización. Sin someterse a la limitación de una teoría específica, la diferencia en la capacidad de ser cristalizado se puede atribuir a la cadena lateral dihidroxihidroximetil-propilo del butrol, que no está presente en BOPTA, DTPA, ni DOTA. Es probable que la falta de cristalización se deba a la diferencia de polaridad o a la capacidad de formar uniones

hidrógeno. Por último, otra posible razón puede ser el denominado "efecto glicerol" de la cadena lateral dihidroxi-hidroximetil-propilo, es decir la capacidad del glicerol de impedir la cristalización del agua a 0°C, rompiendo las uniones hidrógeno en los cristales de agua.

Aunque el complejo neutro con gadolinio (Gadobutrol) se puede purificar en una columna de intercambio iónico (tal como Amberlite IRC 50, Amberlite FPC3500, o Amberlite IRA 67) y subsiguientemente se puede obtener con una pureza muy alta (> 99,7%) mediante una cristalización muy eficiente (por ejemplo de etanol, preferiblemente con menos de 200 ppm de agua), esto no es posible para el Calcobutrol debido a la funcionalidad ácido extra. Una purificación del complejo con calcio no tuvo éxito porque aún por HPLC preparativa había una impureza muy cercana al pico principal que no se pudo separar. Se intentaron diversas maneras diferentes de separar el Calcobutrol por HPLC (fases móviles variables, gradientes etc.), pero con ninguna de ellas se pudo conseguir la separación.

La constante de estabilidad termodinámica del Calcobutrol y la constante de disociación del ácido se determinaron por valoraciones del ligando potenciométricas y de pH en el equilibrio (butrol) en presencia de iones  $\text{Ca}^{+2}$  (a 25°C, en KCl 0,1 N) para diferentes proporciones  $\text{Ca}^{+2}$ :ligando. Los resultados son:

$$\log(K_{\text{CaL}^-}) = 14,67 \pm 0,02 \quad K_{\text{CaL}^-} = \frac{[\text{CaL}^-]}{[\text{Ca}^{+2}] [\text{L}^{-3}]}$$

$$\text{pK}_a = 3,39 \pm 0,12 \quad K_a = \frac{[\text{CaL}^-] [\text{H}^+]}{[\text{CaLH}]}$$

En base a dichos valores medidos, se puede calcular la distribución de calcio entre ion calcio libre, complejo neutro (el Calcobutrol, como ligando tiene dos cargas negativas), y complejo aniónico (el ligando tiene tres cargas negativas) para

diferentes valores de pH. El resultado se presenta en la figura 1. Es evidente que el complejo neutro no constituye más del 20% de las especies que contienen calcio a ningún pH. Debido a este equilibrio entre las especies que contienen calcio, los métodos preparativos en solución acuosa harán que se obtengan algunas impurezas.

Aunque el complejo aniónico es la especie dominante a los mayores valores de pH, esto no es muy útil para los propósitos de la purificación. Las sales con este complejo (por ejemplo la sal sódica) no son apropiadas para proseguir con la elaboración. La sal sódica del complejo es un material altamente higroscópico, vidrioso, que no se puede manipular a ninguna escala útil. Por lo tanto, durante la preparación de la solución Gadovist®, la sal sódica se prepara *in situ*, agregando hidróxido de sodio al Calcobutrol.

La gran diferencia de estabilidad entre el Gadobutrol y el Calcobutrol es en primer lugar lo que hace que el Calcobutrol sea útil en la formulación Gadovist®, es decir la gran diferencia en estabilidad entre el complejo con gadolinio y el complejo con calcio significa que el complejo con calcio secuestrará a todos los iones gadolinio libres formando el complejo con gadolinio.

Un objeto de la presente invención consiste en obtener Calcobutrol muy puro con el mayor rendimiento posible, preferiblemente en forma cristalina.

#### **Breve descripción de la figura**

La figura 1 muestra la distribución de especies que contienen calcio en función del pH para el complejo Calcobutrol y compuestos asociados.

#### **Descripción detallada de la invención**

Sorprendentemente, se ha descubierto que es posible preparar Calcobutrol de una manera eficiente y comenzando a partir de Gadobutrol muy puro. El gadolinio es eliminado del complejo Gadobutrol por descomplejación para obtener el ligando con una alta pureza, que subsiguientemente se compleja con iones  $\text{Ca}^{+2}$ .

La descomplejación del complejo con gadolinio usando ácido oxálico por agregado de un ácido mineral (preferiblemente ácido clorhídrico) se describe en la literatura para ligandos diferentes del butrol. En US 5.595.714 se divulga cómo se pueden recuperar el gadolinio así como el ligando libre por descomplejación del agente de contraste que contiene gadolinio, usando ácido oxálico /ácido clorhídrico. El uso del proceso para preparar sales de calcio no se divulga en US 5.595.714.

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación del complejo con calcio del ácido 10-(2,3-Dihidroxil-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraaza ciclodecano-1,4,7-triacético (Calcobutrol), donde se sigue el procedimiento de:

- a) descomplejar con un agente descomplejante el complejo con gadolinio del ácido 10-(2,3-Dihidroxil-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraaza ciclodecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol),
- b) separar la sal de gadolinio que precipita,
- c) unir al ligando libre en la solución que se obtiene como resultado de b) a una resina de intercambio iónico ácida,
- d) eluir dicha resina con una solución alcalina acuosa,
- e) tratar el eluato con resina de intercambio iónico ácida, y
- f) complejar el ligando con iones  $\text{Ca}^{+2}$  y cristalizarlo.

En el contexto de la presente invención el término "agente descomplejante" significa un reactivo capaz de formar sales de Gd

que solo son levemente solubles en agua. Los ejemplos de reactivos descomplejantes son las fuentes de ion oxalato, como p.ej. el ácido oxálico, y las fuentes de ion fosfato, como p.ej. el ácido fosfórico, que forman respectivamente las sales insolubles oxalato de gadolinio y fosfato de gadolinio. Los agentes descomplejantes preferidos son ácido oxálico y ácido fosfórico, siendo el más preferido el ácido oxálico.

La descomplejación funciona particularmente bien en agua a temperaturas entre 75 y 100°C, como p.ej. entre 80 y 95°C, p. ej. entre 87,5 y 92,5°C, preferiblemente a aproximadamente 90°C.

Luego de la liberación del ligando (butrol) sigue el tratamiento con resina de intercambio iónico ácida, especialmente a un valor de pH de entre 3,65 y 3,80, preferiblemente de aproximadamente 3,72. Algunos ejemplos de resinas de intercambio iónico útiles son Amberlite 252 C o Amberlite IR 120.

Los reactivos alcalinos acuosos preferidos para el eluyente son las bases que se pueden retirar de una solución acuosa por destilación. La ventaja de dichos reactivos es que se podrán separar del eluato que contiene el ligando por evaporación del agua. Los reactivos alcalinos acuosos pueden ser amoníaco o aminas volátiles. En el contexto de la presente, el término "amina volátil" significa independientemente cualquier amina alifática primaria, secundaria o terciaria con entre 1 y 4 átomos de carbono en la cadena alquílica unida al átomo de nitrógeno central y que tiene un punto de ebullición a la presión atmosférica de 95°C o menos, como p.ej. 80°C o menos, 70°C o menos, 60°C o menos, 50°C o menos, 40°C o menos, preferiblemente de 30°C o menos o 15°C o menos. Los ejemplos de aminas volátiles son metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina,

dimetilamina, dietilamina, trietilamina, trimetilamina, di-n-propilamina, di-isopropilamina, n-butilamina, sec-butilamina, 1-amino-2,2-dimetilpropano, 2-amino-2-metilbutano, 2-amino-3-metilbutano, 2-aminopentano, y 3-aminopentano. En una forma de realización actualmente preferida, el reactivo alcalino para el eluyente es amoníaco, dimetilamina, metilamina, etilamina, trimetilamina, iso-propilamina, o mezclas de las mismas, siendo los más preferidos el amoníaco o la dimetilamina, o mezclas de los mismos, siendo el más preferido el amoníaco.

En una forma de realización, el ligando libre se compleja con iones  $\text{Ca}^{+2}$  directamente luego de tratar con la resina de intercambio iónico, es decir sin aislar antes el ligando. En otra forma de realización, el ligando libre se aísla antes por liofilización antes de complejarlo con los iones  $\text{Ca}^{+2}$ .

Las fuentes de iones  $\text{Ca}^{+2}$  preferidas para la complejación son el carbonato, el óxido, o el hidróxido de calcio. Dicha complejación preferiblemente se lleva a cabo en solución acuosa a temperaturas entre 75 y 100°C, como p.ej. entre 80 y 95°C, p.ej. entre 87,5 y 92,5°C, preferiblemente a aproximadamente 90°C.

Sorprendentemente, se descubrió que el agregado de ácido mineral, según se describe en US 5.595.714, no es necesario para la descomplejación. Si se hace reaccionar Gadobutrol de alta pureza directamente en agua con una cantidad estequiométrica de agente descomplejante, como por ejemplo ácido oxálico, se obtiene una solución incolora de butrol en agua de excelente calidad y pureza luego de descomplejación cuantitativa y la separación por filtración del oxalato de gadolinio. Por lo tanto, en una forma de realización, el agente descomplejante, como por ejemplo ácido oxálico, se agrega al Gadobutrol en un pH mayor que 2, como por

ejemplo un pH mayor que 3, por ejemplo un pH mayor que 4, preferiblemente un pH mayor que 4,5. El complejo Calcóbutrol se puede preparar directamente a partir de la solución de butrol luego de un paso de purificación adicional.

Para asegurar que no haya gadolinio libre presente en la solución de butrol, se lo agrega mediante un tratamiento de intercambio iónico. Para eliminar todos los iones residuales, la solución de butrol se pone en una columna de intercambio iónico y se lava intensivamente con agua. Subsiguientemente, el ligando se eluye con un reactivo alcalino acuosa, como p.ej. amoníaco-agua, y la solución de eluato acuoso se evapora suavemente al vacío. El residuo se diluye con agua. Luego del tratamiento con carbón activado el valor de pH se lleva a 3,7 por agregado de resina de intercambio iónico ácida. La resina de intercambio se separa por filtración y subsiguientemente se liofiliza la solución.

En vez de ácido oxálico se puede utilizar ácido fosfórico. En este caso, precipita fosfato de gadolinio ( $\text{GdPO}_4$ ). El ligando se puede proseguir trabajando de una manera análoga.

En principio, es posible continuar directamente y llevar a cabo la complejación con una sal de calcio. Sin embargo, se ha descubierto que es posible aislar el ligando mediante una liofilización suave, obteniéndose de esta manera una forma conveniente para el almacenamiento.

La reacción final para dar el Calcobutrol se lleva a cabo complejando butrol con una cantidad estequiométrica de carbonato de calcio en agua con calentamiento. Sin embargo, también se pueden utilizar  $\text{CaO}$  y  $\text{Ca(OH)}_2$ .

Para eliminar las partículas y núcleos se utiliza un tratamiento con carbón activado y subsiguiente filtración. El

19

filtrado se evapora al vacío lo más posible y hace cristalizar por agregado de etanol. Para esto, se aplica un calentamiento con reflujo y subsiguiente enfriamiento. El producto cristalino que precipita se separa por filtración y se lava con una pequeña porción de etanol. Subsiguientemente, se lo seca a 70°C en una cámara de vacío. Se ha descubierto que la cristalización también se puede llevar a cabo desde acetona o isopropanol, pero sin embargo el etanol es el solvente preferido.

Sin ser limitados por una teoría en particular, se ha descubierto que la cristalización del Calcobutrol en etanol u otros solventes apropiados impulsa al equilibrio en solución acuosa entre los iones calcio libres y los ligandos por un lado y el complejo Calcobutrol por el otro lado (se ilustra en la figura 1) hacia el complejo estable, cristalizado. Por lo tanto, para cantidades estequiométricas de iones calcio y butrol al comienzo del paso de complejación luego de la cristalización solo queda el complejo. Sin embargo, también se ha descubierto que para obtener Calcobutrol puro, en el proceso de complejación se debe utilizar butrol puro. Si el butrol no es puro, el Calcobutrol contendrá un nivel similar de impurezas. Esto se observó para el proceso de acuerdo con Inorg. Chem. 1997, 36, 6086-6093.

En una forma de realización, la invención se refiere a un proceso, donde el complejo con gadolinio de ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraaza ciclodecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol) se descompleja con ácido oxálico o ácido fosfórico en agua con calentamiento, el oxalato de gadolinio /fosfato que precipita se separa por filtración, el ligando libre se une a una resina de intercambio iónico ácida, la resina se eluye con una solución acuosa de amoníaco, luego de la

evaporación de la solución, el pH se lleva a 3,6 - 3,8 con resina de intercambio iónico ácida, la solución se liofiliza, se compleja el ligando con iones  $\text{Ca}^{+2}$  con calentamiento, el complejo se cristaliza desde etanol luego de completar la reacción, y luego de la aislación los cristales se secan al vacío.

El Calcobutrol preparado de esta manera se caracteriza por tener una calidad muy alta. El producto es incoloro y soluble en agua y tiene una pureza de 99,0% o más, en algunos lotes del 99,4% o más (pureza de acuerdo con HPLC, método 100%). El proceso completo, desde el Gadobutrol hasta el Calcobutrol, se caracteriza por ser altamente reproducible y factible. El rendimiento total del 91,2% es muy bueno. El producto es estable ante el almacenamiento y se puede utilizar para la formulación de soluciones Gadovist®. La sal sódica de Calcobutrol se obtiene por agregado de una cantidad estequiométrica de hidróxido de sodio *in situ*. Las soluciones Gadovist® preparadas de esta manera son estables durante varios años y dan la seguridad de que nunca se liberará gadolinio tóxico a la solución.

De esta manera, se ha conseguido satisfacer las exigencias de las autoridades y el deseo de los profesionales, de proveer Calcobutrol con alta pureza a bajo costo, que se puede utilizar directamente para el posterior proceso y preparación de Gadovist®.

La invención también se refiere al uso del complejo con calcio del ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético para la preparación de formulaciones medicinales comerciales de Gadobutrol.

#### **Ejemplos**

HPLC, método 100%

20

Fase estacionaria: Hypersil ODS, 3  $\mu$ m, o material de relleno equivalente, 125 x 4,6 mm

Fase móvil:

Eluyente A: Preparar una solución con 2,0 g por litro de sal sódica de ácido octansulfónico monohidrato en agua. Ajustar el valor del pH a  $2,0 \pm 0,1$  con ácido sulfúrico.

Eluyente B: Acetonitrilo para cromatografía

| Tiempo<br>[min] | Eluyente A<br>[vol %] | Eluyente B<br>[vol %] |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| 0               | 87                    | 13                    |
| 20              | 87                    | 13                    |
| 45              | 70                    | 30                    |
| 50              | 70                    | 30                    |
| 51              | 87                    | 13                    |
| 60              | 87                    | 13                    |

Programa del gradiente:

Caudal: 1,0 ml/min

Longitud de onda de la detección UV: 197 nm

concentración de la muestra: 7 mg/ml de eluyente A

Volumen de inyección: 10  $\mu$ l

Ejemplo comparativo

No es posible usar el proceso que se divulga en US 5.595.714 para la preparación de Calcobutrol. Según se describe en la patente de los EE.UU., el Gadobutrol se agita con ácido clorhídrico y luego ácido oxálico en agua (pH 0,8) a 20°C durante aproximadamente 6 horas, y el oxalato de gadolinio que precipita se separa por filtración. El filtrado se divide en diversas porciones y se ajusta el valor del pH por agregado de hidróxido de sodio acuoso al 20%. Como se desconoce a qué pH podría cristalizar el ligando, se prueban diversas soluciones, cada una

con una diferencia de pH de 0,1. En la siguiente tabla se da el resultado de los experimentos de cristalización:

| Valor de pH | Luego de 24 horas | Luego de 1 semana | Luego de 1 mes |
|-------------|-------------------|-------------------|----------------|
| 0,8         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 0,9         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,0         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,1         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,2         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,3         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,4         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,5         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,6         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,7         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,8         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 1,9         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,0         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,1         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,2         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,3         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,4         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,5         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,6         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,7         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,8         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 2,9         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,0         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,1         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,2         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,3         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,4         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,5         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,6         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |
| 3,7         | Sin cristales     | Sin cristales     | Sin cristales  |

|     |               |               |               |
|-----|---------------|---------------|---------------|
| 3,8 | Sin cristales | Sin cristales | Sin cristales |
| 3,9 | Sin cristales | Sin cristales | Sin cristales |
| 4,0 | Sin cristales | Sin cristales | Sin cristales |

No hubo éxito en el intento de cristalizar el ligando de acuerdo con la descripción de la patente de los EE.UU. Los estudios por HPLC muestran que en las condiciones fuertemente ácidas se observa la aparición de nuevas impurezas, lo que causa una disminución de la calidad del ligando. También se observa que el ligando originalmente incoloro se torna amarillo luego de 6 horas y la impureza no se puede eliminar. Por lo tanto, el método de la patente de los EE.UU. descrito anteriormente no es apropiado para la preparación de Calcobutrol porque el trabajo posterior con este ligando solo da como resultado Calcobutrol coloreado con una pureza del 93% (HPLC, método 100%).

Sin embargo, sorprendentemente se ha mostrado que no es necesaria la aislación por cristalización. Se han descubierto condiciones tan suaves que es posible eliminar el gadolinio del complejo, de tal manera que se puede hacer reaccionar directamente el ligando de alta pureza en solución o se lo puede aislar por liofilización.

Ejemplo 1: Preparación de butrol

Se vierten 26,255 kg de Gadobutrol (contenido de agua 4,78%, pureza > 99% asegurada por intercambio iónico y cristalización) y 10,108 kg de ácido oxálico dihidrato (sólido, 99%) en un recipiente con agitador, se agregan 175 litros de agua desmineralizada y la mezcla se agita a 90°C durante 5 horas. La mezcla se enfría a 20°C (la medición del pH da valores entre 3,1 y 3,5). El oxalato de gadolinio que precipita se sifonea y se lava dos veces con 50 l de agua. El filtrado se pasa por una columna de intercambio catiónico, rellena con 250 l de Amberlite

252 C, y luego se lava la columna con agua.

El producto se eluye con una mezcla de 250 l de agua desmineralizada y 125 l de amoníaco al 25% y se recolectan 13 fracciones provenientes de la columna.

| Fracción de eluato | Volumen en l | pH   | Encontrado por TLC <sup>1</sup> |
|--------------------|--------------|------|---------------------------------|
| 1                  | 50           | 4,4  | Sin producto                    |
| 2                  | 50           | 4,6  | Sin producto                    |
| 3                  | 45           | 4,4  | Sin producto                    |
| 4                  | 45           | 3,9  | Sin producto                    |
| 5                  | 20           | 3,6  | <b>Producto</b>                 |
| 6                  | 30           | 3,7  | <b>Producto</b>                 |
| 7                  | 40           | 3,7  | <b>Producto</b>                 |
| 8                  | 25           | 4,9  | <b>Producto</b>                 |
| 9                  | 20           | 5,4  | <b>Producto</b>                 |
| 10                 | 45           | 10,9 | <b>Producto</b>                 |
| 11                 | 50           | 12,2 | Sin producto                    |
| 12                 | 50           | 12,3 | Sin producto                    |
| 13                 | 100          | 2,3  | Sin producto                    |

Las fracciones de eluato 5 a 10 se evaporan al vacío en un evaporador rotativo con una temperatura del baño de 70°C hasta aproximadamente 35 l. El valor de pH del concentrado es 6,7.

El residuo aceitoso se recoge en 125 l de agua desmineralizada y se agregan 3,75 kg de carbón activado (Norit SX PLUS, lavado antes intensivamente con agua), y luego se calienta la solución hasta una temperatura interior de 90°C durante 1 hora. La solución caliente se filtra para eliminar el carbón activado y el carbón se lava tres veces con 25 l de agua a 70°C cada vez.

La mezcla se enfría a 20°C, el pH se ajusta a pH 3,72 por agregado de resina de intercambio iónico ácida (Amberlite IR 120,

---

<sup>1</sup> Se utiliza TLC (cromatografía de capa delgada) para determinar si una fracción contiene producto.

la resina se agrega en porciones de 6,5 l - hasta un total de 45,5 l; se tomó una muestra de 100 ml - el agregado de más resina no hizo cambiar el pH). La resina de intercambio iónico se separa por filtración y se lava 4 veces con 25 l de agua desmineralizada cada vez. El filtrado junto con el agua del lavado se evapora al vacío en un agitador con calentamiento a 70°C hasta obtener un volumen de aproximadamente 100 l. La solución se enfría a 20°C y subsiguientemente se liofiliza en un liofilizador.

Rendimiento: 18,15 kg (17,69 kg = 95% del teórico, ajustado para tomar en consideración el agua) polvo amorfo incoloro.

Contenido de agua (Karl-Fischer): 2,60%

Análisis elemental (corregido por el agua):

| Elemento   | C     | H    | N     | O     |
|------------|-------|------|-------|-------|
| Calculado  | 47,99 | 7,61 | 12,44 | 31,96 |
| Encontrado | 47,77 | 7,73 | 12,38 | 32,04 |

Pureza por HPLC (método 100%): > 99%

#### Ejemplo 2: Preparación de Calcobutrol

Se agregan un total de 3,356 kg de carbonato de calcio (99,3%) en porciones a 15,39 kg de butrol (contenido de agua: 2,6%) disueltos en 120 l de agua desmineralizada y se los agita durante una hora a una temperatura interior de 90°C. Subsiguientemente, se lo enfría a 20°C y se agrega 1,5 kg de carbón activado (Norit SX PLUS; el carbón se lava antes intensivamente con agua). Se los agita durante una hora a 20°C y subsiguientemente se separa el carbón por filtración. El carbón se lava tres veces con 15 l de agua cada vez.

Subsiguientemente, el filtrado junto con el agua del lavado se evapora al vacío en un agitador con calentamiento a 80°C hasta dar un aceite, que aún se puede agitar y corresponde a 1,4 veces la cantidad de butrol original. Se agregan al aceite 150 l de

etanol y subsiguientemente se lo lleva a ebullición bajo reflujo durante 3 horas. Se enfría a 20°C y la suspensión de cristales que precipitan se separa por filtración. Los cristales se lavan dos veces con 15 l de etanol cada vez.

El producto, aún húmedo por el etanol, se seca en una secadora al vacío a 70°C hasta que el peso sea constante.

Rendimiento: 16,27 kg (96% teórico) cristales incoloros

Análisis elemental:

| Elemento   | C     | H    | N     | O     | Ca   |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| Calculado  | 44,34 | 6,41 | 11,49 | 29,53 | 8,22 |
| Encontrado | 44,54 | 6,57 | 11,34 | 29,43 | 8,17 |

Pureza por HPLC (método 100%): > 99,0%

Se llevaron a cabo experimentos a escala de laboratorio correspondientes a este ejemplo utilizando acetona e isopropanol en vez de etanol como solventes para la cristalización. Se obtuvieron purezas similares.

## REIVINDICACIONES

1. El complejo con calcio del ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético con una pureza del 99,0% o más.

2. El complejo de acuerdo con la reivindicación 1 con una pureza del 99,4% o más.

3. Uso del complejo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 para la preparación de formulaciones medicinales de Gadobutrol.

4. Un proceso para la preparación del complejo con calcio del ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (Calcobutrol), donde se siguen los siguientes pasos:

- a) descomplejar el complejo con gadolinio del ácido 10-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético (Gadobutrol) con un agente descomplejante,
- b) separar la sal de gadolinio que precipita,
- c) unir al ligando que está libre en la solución que se obtiene como resultado del paso b) a una resina de intercambio iónico ácida,
- d) eluir dicha resina con una solución alcalina acuosa,
- e) tratar el eluato con resina de intercambio iónico ácida, y
- f) complejar el ligando con iones  $\text{Ca}^{+2}$  y cristalizarlo.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el agente descomplejante del paso a) es una fuente de iones oxalato o una fuente de iones fosfato.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde el agente descomplejante del paso a) es ácido oxálico.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 4 a 6, donde la reacción de descomplejación de acuerdo con el paso a) se lleva a cabo en agua a temperaturas entre 75 y 100°C.

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, donde la solución alcalina acuosa del paso d) es una solución de amoníaco o una amina volátil, o mezclas de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde la solución alcalina acuosa del paso d) es una solución de amoníaco, dimetilamina, metilamina, etilamina, trimetilamina, iso-propilamina, o mezclas de los mismos.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la solución alcalina acuosa del paso d) es una solución de amoníaco.

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, donde el producto que se obtiene como resultado del paso e) se aísla por liofilización.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 10, donde el producto que se obtiene como resultado del paso e) se hace reaccionar directamente con una fuente de ion calcio sin aislarlo antes.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12, donde una fuente de ion calcio del paso f) es carbonato, óxido, o hidróxido de calcio.

14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, donde el pH del paso a) antes de agregar el agente descomplejante es mayor que 2.

## PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE CALCOBUTROL

### Resumen

Proceso para la preparación del complejo con calcio del ácido 0-(2,3-Dihidroxi-1-(hidroximetil)propil)-1,4,7,10-tetraazaciclodecano-1,4,7-triacético, que también se conoce como Calcobutrol, comenzando a partir del complejo con gadolinio (Gadobutrol) puro. Además, Calcobutrol con un nivel de pureza desconocido hasta el presente.

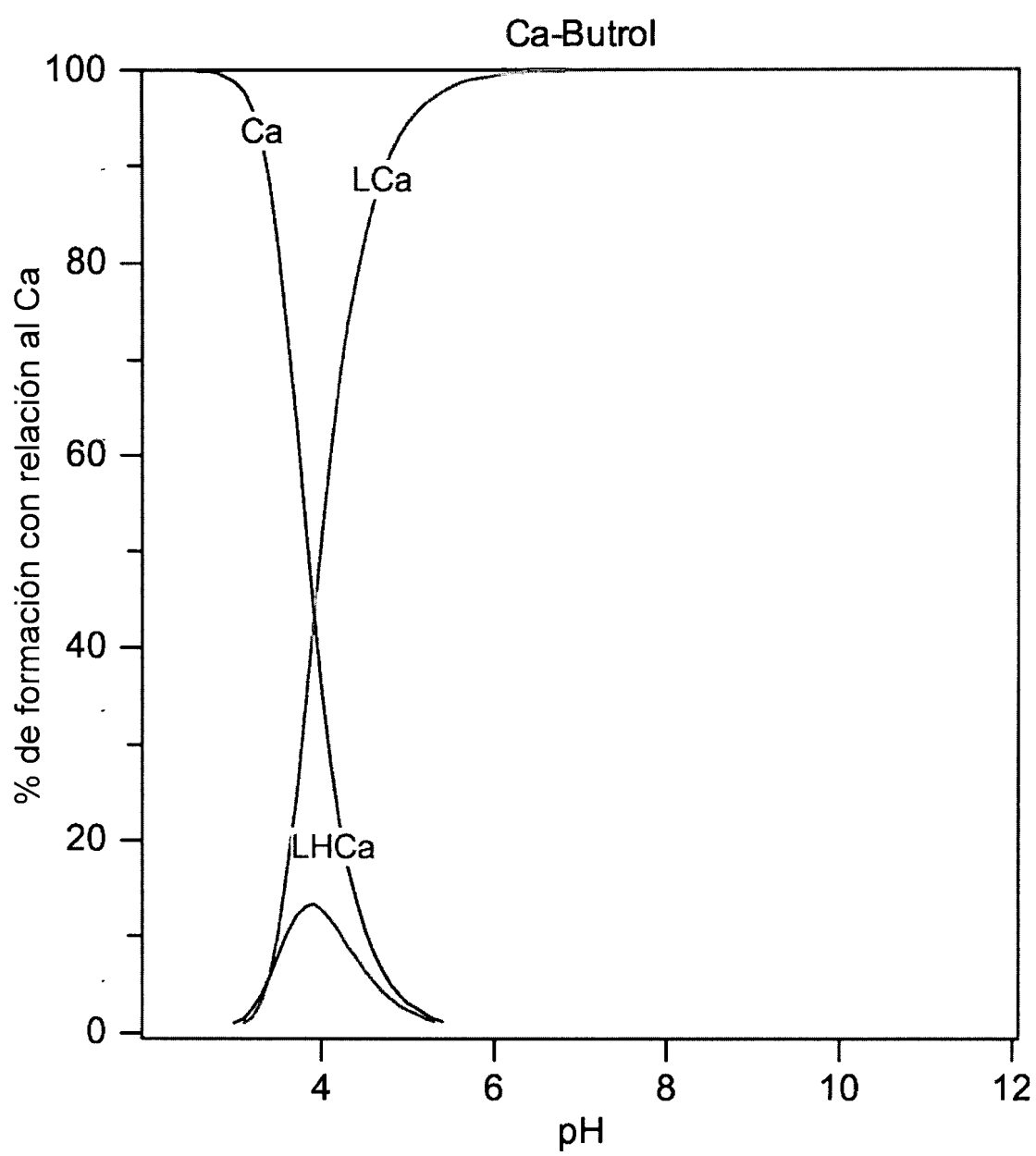


FIG. 1

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL  
EN MATERIA DE PATENTES

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

Notificación de registro de  
una modificación

(regla PCT 92bis.1 e  
Instrucciones Administrativas , sección 422)

A:

BAYER PHARMA  
AKTIENGESELLSCHAFT  
Law and Patents  
Patents and Licensing  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlín  
ALEMANIA

Fecha de envío (día/mes/año):

10 de agosto de 2011 (10.08.2011)

Referencia del solicitante o del agente:

BHC093101

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N°:

PCT/EP 2010/066655

Fecha de presentación internacional (día/mes/año):

02 de noviembre de 2010 (02.11.2010)

1. Las siguientes indicaciones aparecen en los registros concernientes a:

☒ el solicitante

☐ el inventor

☐ el agente

☐ el representante común

Nombre y dirección:

BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlín  
ALEMANIA

Pais de Nacionalidad  
DE

Pais de Residencia  
DE

Teléfono N°:

Facsímil N°:

Dirección de E-mail

2. La Oficina Internacional notifica por este medio al solicitante que se registró la siguiente modificación, concerniente a:

☐ la persona

☒ el nombre

☐ el domicilio

☐ la nacionalidad

☐ la residencia

Nombre y dirección:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlín  
ALEMANIA

Pais de Nacionalidad  
DE

Pais de Residencia  
DE

Teléfono N°:

Facsímil N°:

Dirección de E-mail

☐ Se autoriza notificar por E-mail

3. Otras observaciones, si son necesarias:

El cambio mencionado también ha sido registrado con respecto al representante común, como está indicado en el campo de la dirección en la cabecera de este formulario.

4. Se envía una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina receptora

☐ el Organismo de Búsqueda Internacional

☐ el Organismo especificado para búsquedas suplementarias

☐ el Organismo de Examen Preliminar Internacional

☒ las Oficinas designadas concernientes

☐ las Oficinas seleccionadas concernientes

☐ otros:

La Oficina Internacional de WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Suiza

Funcionario autorizado:

Blanc Veronique

e-mail: pt05.pct@wipo.int  
Teléfono N°: +41 22 338 74 05

Facsímil N°: +41 22 338 82 70

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
Law and Patents  
Patents and Licensing  
Müller Strasse 178  
13353 Berlin  
ALLEMAGNE

|                                                                 |                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>10 August 2011 (10.08.2011) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                      |
| Applicant's or agent's file reference<br>BHC093101              |                                                                             |
| International application No.<br>PCT/EP2010/066655              | International filing date (day/month/year)<br>02 November 2010 (02.11.2010) |

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant      ☐ the inventor      ☐ the agent      ☐ the common representative

|                                                                                                              |                            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Germany | State of Nationality<br>DE | State of Residence<br>DE |
|                                                                                                              | Telephone No.              |                          |
|                                                                                                              | Facsimile No.              |                          |
|                                                                                                              | E-mail address             |                          |

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person      ☒ the name      ☐ the address      ☐ the nationality      ☐ the residence

|                                                                                                     |                                                                               |                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Name and Address<br>BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT<br>Müllerstrasse 178<br>13353 Berlin<br>Germany | State of Nationality<br>DE                                                    | State of Residence<br>DE |
|                                                                                                     | Telephone No.                                                                 |                          |
|                                                                                                     | Facsimile No.                                                                 |                          |
|                                                                                                     | E-mail address<br><input type="checkbox"/> Notifications by e-mail authorized |                          |

3. Further observations, if necessary:  
The above change has also been recorded in respect of the common representative, as indicated in the addressee box at the top of this form.

4. A copy of this notification has been sent to:

|                                                                                |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office                       | <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority                 | <input checked="" type="checkbox"/> the designated Offices concerned       |
| <input type="checkbox"/> the Authority(ies) specified for supplementary search | <input type="checkbox"/> the elected Offices concerned                     |
|                                                                                | <input type="checkbox"/> other:                                            |

|                                                                                               |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The International Bureau of WIPO<br>34, chemin des Colombettes<br>1211 Geneva 20, Switzerland | Authorized officer<br><br>Blanc Veronique<br>e-mail pt05.pct@wipo.int<br>Telephone No. +41 22 338 74 05 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Facsimile No. +41 22 338 82 70

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL  
EN MATERIA DE PATENTES

PCT  
Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

|                                                                 |                                                                                                           |                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Referencia del solicitante o del agente<br><i>BHC093101</i>     | <b>PROCEDER</b> Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo |                                                                           |
| Referencia Internacional<br><i>PCT/EP 2010/066655</i>           | Fecha de presentación Internacional<br>(día/mes/año)<br><i>02/11/2010</i>                                 | Fecha de prioridad (la más antigua)<br>(día/mes/año)<br><i>04/11/2009</i> |
| Solicitante<br><i>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT</i> |                                                                                                           |                                                                           |

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 4 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

☐ una traducción de la solicitud internacional al \_\_\_\_\_, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la **rectificación de un error obvio**, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los **nucleótidos y/o aminoácidos** revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ **Determinadas reivindicaciones no eran investigables** (ver campo II).

3. ☐ **La invención carece de unidad** (ver campo III).

4. Con respecto al **título**,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

5. Con respecto al **resumen**,

☒ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☐ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las **ilustraciones**

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las **ilustraciones**: figura N° —.

☐ sugerida por el solicitante.

☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.

☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Referencia Internacional<br>PCT/EP 2010/066655                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD<br>INV. C07D257/02 A61K49/10<br>ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| B. ÁMBITOS INVESTIGADOS<br>Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)<br>C07D<br>Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado<br>Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)<br>EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Categoría                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Denominación de la publicación, así como, de ser apropiado, indicación de los pasajes relevantes                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevante para reivindicación N°:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | PLATZEK J ET AL: "Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging",<br>INORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US,<br>vol. 36, N° 26<br>1 de enero de 1997 (1997-01-01)<br>páginas 6086-6093, XP002199426,<br>ISSN: 0020-1669, DOI:<br>DOI: 10.1021/IC970123T<br>mencionado en la solicitud, | 1-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | página 6089; compuesto 12;<br>página 6090, column 2, párrafo 4<br>conclusiones;<br>página 6093<br>-----<br>-----//----                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4-13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <input checked="" type="checkbox"/> Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> Ver familia de patentes en el anexo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Categorías particulares indicadas en publicaciones<br>"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante<br>"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional<br>"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)<br>"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones<br>"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | "T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa<br>"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva<br>"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista<br>"&" publicación que es miembro de la misma familia |
| Fecha de finalización de la búsqueda internacional<br>16 de diciembre de 2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional<br>22/12/2010                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Nombre y Dirección Postal del ISA/<br>Oficina de Patentes Europea<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel (+31-70) 340-2040.<br>Fax N° (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Funcionario Apoderado<br>Koch, Khristian                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional  
PCT/EP 2010/066655

| C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES |                                                                                                                                                 |                                  |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Categoría                                              | Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes                                                | Referente a la reivindicación Nº |
| A                                                      | EP 0 743 283 A2 (BRACCO SPA [IT]); DIBRA SPA [IT]; BRACCO IMAGING SPA [IT]<br>20 de noviembre de 1996 (1996-11-20)<br>reivindicación 1<br>----- | 4-14                             |

### Información de miembros de la familia de patentes

PCT/EP 2010/066655

| Documentos de Patente citados<br>en el Informe de Búsqueda |                   | Fecha de la publicación | Miembros de la<br>familia de patentes |                    | Fecha de la publicación |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| <i>EP</i>                                                  | <i>0743283 A2</i> | <i>20-11-1996</i>       | <i>AT</i>                             | <i>202542 T</i>    | <i>15-07-2001</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>DE</i>                             | <i>69613510 D1</i> | <i>02-08-2001</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>DE</i>                             | <i>69613510 T2</i> | <i>25-10-2001</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>DE</i>                             | <i>743283 T1</i>   | <i>15-05-1997</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>ES</i>                             | <i>2095821 T1</i>  | <i>01-03-1997</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>GR</i>                             | <i>97300003 T1</i> | <i>28-02-1997</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>IT</i>                             | <i>MI950986 A1</i> | <i>18-11-1996</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>JP</i>                             | <i>2889914 B2</i>  | <i>10-05-1999</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>JP</i>                             | <i>9100284 A</i>   | <i>15-04-1997</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>NO</i>                             | <i>962041 A</i>    | <i>18-11-1996</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>PT</i>                             | <i>743283 E</i>    | <i>31-10-2001</i>       |
|                                                            |                   |                         | <i>US</i>                             | <i>5595714 A</i>   | <i>21-01-1997</i>       |

30

**PATENT COOPERATION TREATY**  
**PCT**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                                  |                                                                                                                  |                                                                |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>BHC093101</b>        | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br><small>see Form PCT/ISA/220<br/>as well as, where applicable, item 5 below.</small> |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/EP2010/066655</b>        | International filing date (day/month/year)<br><b>02/11/2010</b>                                                  | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>04/11/2009</b> |
| Applicant<br><br><b>BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT</b> |                                                                                                                  |                                                                |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/066655A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D257/02 A61K49/10  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | 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: DOI:10.1021/IC970123T cited in the application | 1-3                   |
| A         | page 6089; compound 12<br>page 6090, column 2, paragraph 4<br>conclusions;<br>page 6093<br>-----<br>-/--                                                                                                                                                                                                                                                                | 4-13                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2010

Date of mailing of the international search report

22/12/2010

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/066655

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | EP 0 743 283 A2 (BRACCO SPA [IT]; DIBRA SPA [IT] BRACCO IMAGING SPA [IT])<br>20 November 1996 (1996-11-20)<br>claim 1 | 4-14                  |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2010/066655

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0743283                                | A2                  | 20-11-1996                 |                     |
|                                           |                     | AT 202542 T                | 15-07-2001          |
|                                           |                     | DE 69613510 D1             | 02-08-2001          |
|                                           |                     | DE 69613510 T2             | 25-10-2001          |
|                                           |                     | DE 743283 T1               | 15-05-1997          |
|                                           |                     | ES 2095821 T1              | 01-03-1997          |
|                                           |                     | GR 97300003 T1             | 28-02-1997          |
|                                           |                     | IT MI950986 A1             | 18-11-1996          |
|                                           |                     | JP 2889914 B2              | 10-05-1999          |
|                                           |                     | JP 9100284 A               | 15-04-1997          |
|                                           |                     | NO 962041 A                | 18-11-1996          |
|                                           |                     | PT 743283 E                | 31-10-2001          |
|                                           |                     | US 5595714 A               | 21-01-1997          |



No. 12-073057-00000-0000

Fecha: 2012-05-04 13:15:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

|                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>          | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>          | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                 |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                     |                                                                                                                         |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/>   | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                                     |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                                           |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                                                       |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                   |                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>          | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>          | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>          | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>          | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> | Incompleta <input type="checkbox"/>                                               |