



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3303307 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 257/02 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)
C07C 229/16 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

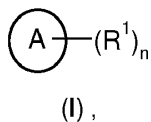
(21)	Translation Published	2019.12.23
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2019.09.04
(86)	European Application Nr.	16726531.3
(86)	European Filing Date	2016.05.30
(87)	The European Application's Publication Date	2018.04.11
(30)	Priority	2015.06.04, EP, 15170658
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated Validation States:	MA
(73)	Proprietor	Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Tyskland
(72)	Inventor	BERGER, Markus, Albrechtstraße 83, 12167 Berlin, Tyskland LOHRKE, Jessica, Rotschwanzweg 13, 12351 Berlin, Tyskland HILGER, Christoph-Stephan, Langenauer Weg 24, 13503 Berlin, Tyskland JOST, Gregor, Sadowastraße 16, 10318 Berlin, Tyskland FRENZEL, Thomas, Paul-Schneider-Straße 41, 12247 Berlin, Tyskland SÜLZLE, Detlev, Otternweg 15, 13465 Berlin, Tyskland PLATZEK, Johannes, Grottkauer Straße 55, 12621 Berlin, Tyskland PANKNIN, Olaf, Parkstraße 36, 13187 Berlin, Tyskland PIETSCH, Hubertus, Märkische Heide 71, 14532 Kleinmachnow, Tyskland
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	NEW GADOLINIUM CHELATE COMPOUNDS FOR USE IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING
(56)	References Cited:	WO-A1-97/32862 US-A1- 2007 202 047

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

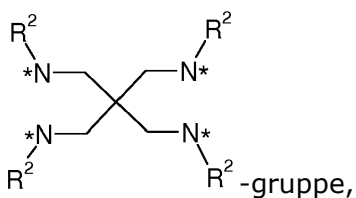
1. Forbindelse med generell formel (I),



der:



representerer en



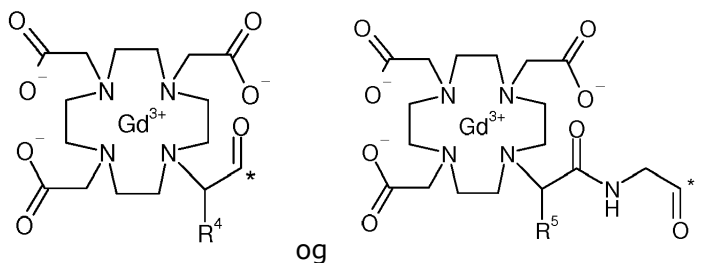
i gruppen indikerer * festepunktet til gruppen med R^1 ;

R^1 representerer en gruppe R^3 ;

n representerer et heltall på 4;

R^2 representerer et hydrogenatom;

R^3 representerer en gruppe valgt fra:



der gruppene * indikerer festepunktet for gruppen med resten av molekylet;

R^4 representerer et hydrogenatom;

R^5 representerer et hydrogenatom eller en metylgruppe;

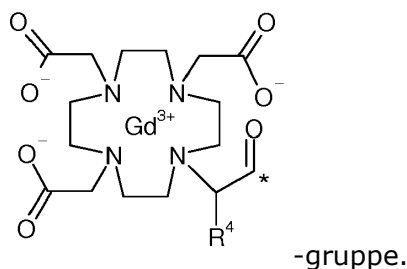
eller en stereoisomer, en tautomer, et hydrat eller et solvat derav eller en blanding av det samme.

2. Forbindelsen ifølge krav 1, der:

R^5 representerer en metylgruppe.

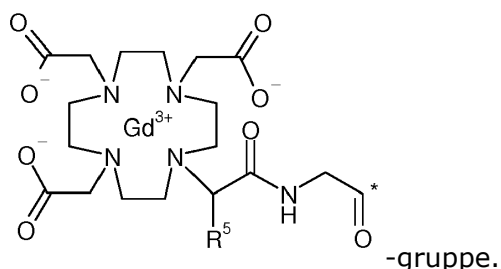
3. Forbindelsen ifølge krav 1, der:

R³ representerer en



4. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, der:

5 R³ representerer en



5. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4, som er valgt fra gruppen som består av:

- 10 Tetragadolinium-[4,10-bis(karboksylatometyl)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}-metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetat,
 - 15 Tetragadolinium-{4,10-bis(karboksylatometyl)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2R)-2-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}-metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl}acetat,
 - 20 Tetragadolinium-{4,10-bis(karboksylatometyl)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2S)-2-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}-metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl}acetat,
 - 25 Tetragadolinium-{4,10-bis(karboksylatometyl)-7-[2-okso-2-({3-({[4,7,10-tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)metyl]propyl}amino)etyl]-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl}acetat,
- og

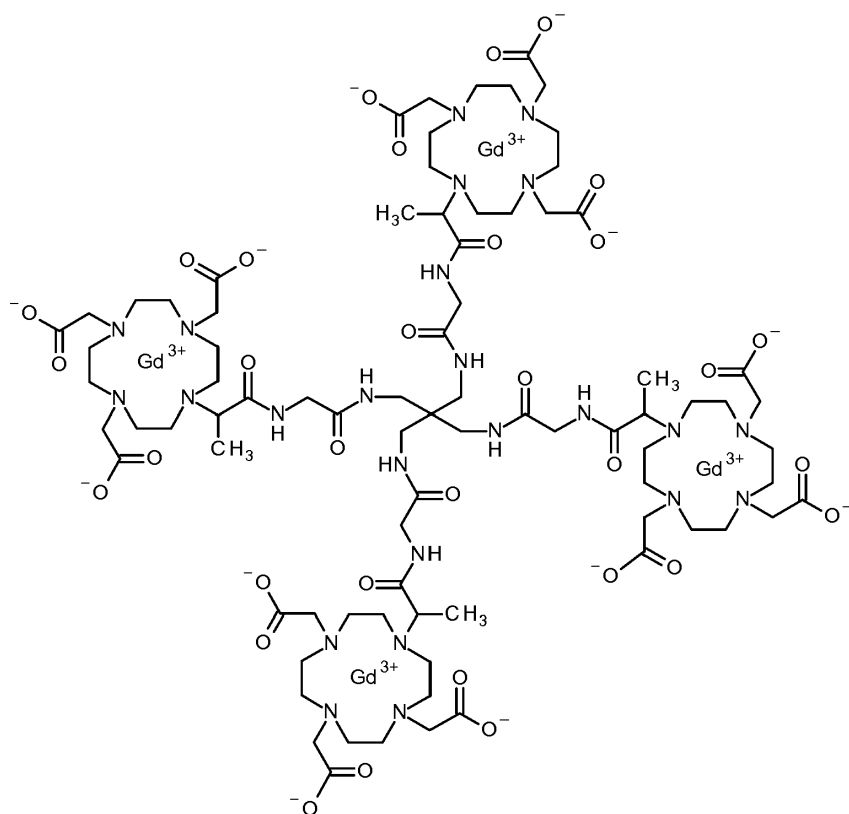
Tetragadolinium-[4,10-bis(karboksylatometyl)-7-{2,5,11,14-tetraokso-15-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-8,8-bis({[(4,7,10-tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)acetyl]amino}metyl)-3,6,10,13-tetraazapentadek-1-yl}-1,4,7,10-

5 tetraazasyklododekan-1-yl]acetat,

eller en stereoisomer, en tautomer, et hydrat eller et solvat derav eller en blanding av det samme.

6. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 3 eller 4, som er

10 Tetragadolinium-[4,10-bis(karboksylatometyl)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris-(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}-metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl}-14,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetat,



15

eller en stereoisomer, en tautomer, et hydrat eller et solvat derav eller en blanding av det samme.

7. Fremgangsmåte for å fremstille en forbindelse med generell formel (I-d) ifølge et

20 hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvor fremgangsmåten omfatter trinnet å tillate en forbindelse med formel 4,

(A)

4

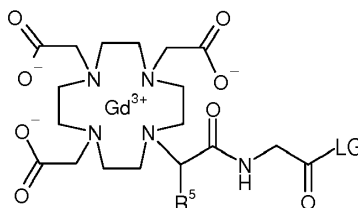
der

(A)

er et tetraamin som definert for forbindelsene med generell formel (I) ifølge et hvilket

5 som helst av kravene 1 til 6, eller et salt derav,

for å reagere med en forbindelse med generell formel (III):

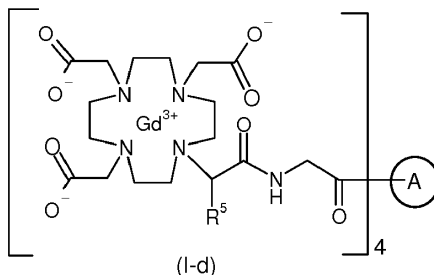


(III)

hvor R⁵ er som definert for forbindelsene med generell formel (I) ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 6, og LG representerer en aktiverende forlatende gruppe, så som

10 for eksempel 4-nitrofenol,

for derved å gi en forbindelse med generell formel (I-d):



(I-d)

hvor R⁵ er som definert for forbindelsene med generell formel (I) ifølge et hvilket som
helst av kravene 1 til 4, og

(A)

15

er et tetraamin som definert ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

8. Forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for anvendelse i magnetisk
resonansavbildning (MRI).

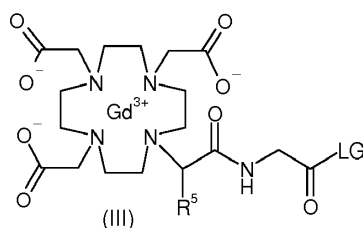
20

9. Anvendelse av forbindelsene eller blandingene derav ifølge et hvilket som helst av
kravene 1 til 6 for fremstilling av diagnostiske midler.

10. Anvendelse av forbindelsene eller blandingene derav ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 for fremstilling av kontrastmidler for magnetisk resonsavbildning.

11. Fremgangsmåte for avbildning av kroppsvev i en pasient, omfattende trinnene å administrere til pasienten en effektiv mengde av én eller flere forbindelser ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6 i en farmasøytisk akseptabel bærer, og utsette pasienten for magnetisk resonansavbildning.

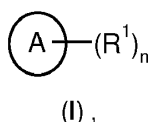
12. Anvendelse av en forbindelse med generell formel (III):



hvor R^5 er som definert for forbindelsene med generell formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, og LG representerer en aktiverende forlatende gruppe, så som for eksempel 4-nitrofenol

for fremstilling av en forbindelse med generell formel (I) ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6.

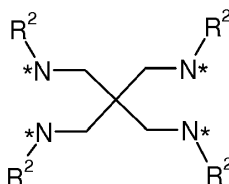
13. Mellomforbindelse med generell formel (I) for fremstilling av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,



der:



representerer en



-gruppe.

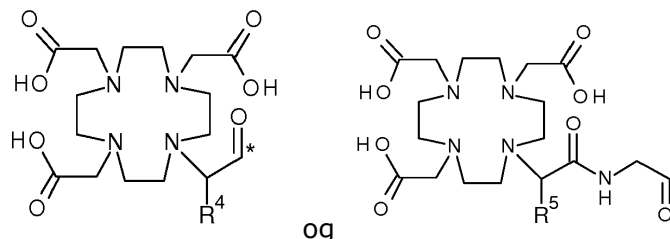
i gruppen indikerer * festepunktet til gruppen med R^1 ;

R^1 representerer en gruppe R^3 ;

n representerer et heltall på 4;

R² representerer et hydrogenatom;

R³ representerer en gruppe valgt fra:



der gruppene * indikerer festepunktet for gruppen med resten av molekylet;

5 R⁴ representerer et hydrogenatom;

R⁵ representerer et hydrogenatom eller en metylgruppe;

eller en stereoisomer, en tautomer, et hydrat, et solvat eller et salt derav eller en blanding av det samme.

- 10 **14.** Mellomforbindelsen ifølge krav 13, som er valgt fra gruppen som består av:
 [4,10-bis(karboksylatometyl)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-
 tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-
 tris(karboksylatometyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-
 15 yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl}-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl]eddiksyre,
 {4,10-Bis(karboksymetyl)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-
 tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2R)-2-[4,7,10-
 tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-
 20 yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl]-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl}eddiksyre,
 {4,10-Bis(karboksymetyl)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-
 tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-9,9-bis({[(2S)-2-[4,7,10-
 tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-
 25 yl]propanoyl}amino)acetyl]amino}metyl)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-yl]-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl}eddiksyre,
 {4,10-bis(karboksymetyl)-7-[2-okso-2-({3-({[4,7,10-tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(karboksymetyl)-
 1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)metyl]propyl}amino)etyl]-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl}eddiksyre, og
 30 [4,10-bis(karboksymetyl)-7-{2,5,11,14-tetraokso-15-[4,7,10-tris(karboksymetyl)-
 1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]-8,8-bis({[(4,7,10-tris(karboksymetyl)-1,4,7,10-
 tetraazasyklododekan-1-yl]acetyl}amino)acetyl]amino}metyl)-3,6,10,13-
 tetraazapentadek-1-yl}-1,4,7,10-tetraazasyklododekan-1-yl]eddiksyre,

15. Mellomforbindelsen ifølge krav 14, som er:

[illegible]

eller en stereoisomer, en tautomer, et hydrat, et solvat eller et salt derav eller en blanding av det samme.