



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3386954 B1

NORWAY

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

Norwegian Industrial Property Office

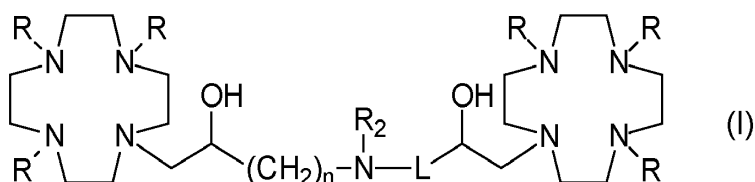
(45)	Translation Published	2021.04.19
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2020.12.02
(86)	European Application Nr.	16810346.3
(86)	European Filing Date	2016.12.12
(87)	The European Application's Publication Date	2018.10.17
(30)	Priority	2015.12.10, EP, 15199220
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Bracco Imaging SpA, Via Egidio Folli, 50, 20134 Milano, Italia
(72)	Inventor	BOI, Valeria, Bracco Imaging S.p.A. – CRB Via Ribes No. 5, 1-10010 Colletterto Giacosa, Italia NAPOLITANO, Roberta, Bracco Imaging S.p.A. – CRB Via Ribes No. 5, 1-10010 Colletterto Giacosa, Italia LATTUADA, Luciano, Bracco Imaging S.p.A. – CRB Via Ribes No. 5, 1-10010 Colletterto Giacosa, Italia
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	DIMERIC CONTRAST AGENTS
(56)	References Cited:	DE-C1- 10 117 242 DE-A1- 19 849 465

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.** En forbindelse med formel (I)

5



hvor:

R er $-\text{CH}(\text{R}_1)-\text{COOH}$, hvor:

10 R_1 er H eller en C_1 - C_3 alkylkjede som er eventuelt substituert med en C_1 - C_3 alkoksy- eller en C_1 - C_3 hydroksyalkoksy-gruppe;

 n er 1 eller 2;

R_2 er valgt fra gruppen som består av: en arylring; en sykloheksylring; en C_1 - C_5 alkyl som er substituert med en sykloalkylring; en gruppe med formel -
 15 $(\text{CH}_2)_s\text{CH}(\text{R}_3)-\text{G}$; og en C_5 - C_{12} hydroksyalkyl som omfatter i det minste 2 hydroksylgrupper;

hvor

 s er 0, 1 eller 2;

20 R_3 er H, eller en arylalkylen eller sykloalkyl-alkylen som har fra 1 opp til 3 karbonatomer i alkylenkjeden;

 G er en gruppe som er valgt fra $-\text{PO}(\text{OR}_4)_2$, $-\text{PO}(\text{R}_5)(\text{OR}_4)$ og $-\text{COOH}$; hvor R_4 uavhengig av hverandre er H eller C_1 - C_5 alkyl; R_5 er en aryl eller en sykloheksylring, eller en C_1 - C_5 alkyl som er eventuelt substituert med en aryl eller en sykloheksylring; og

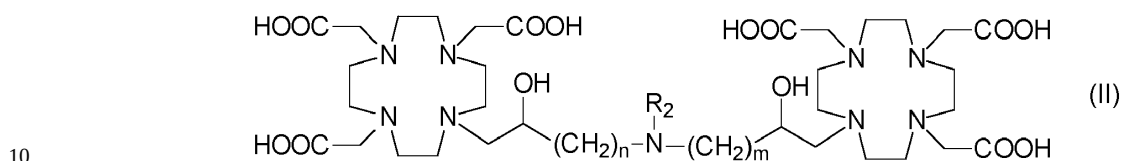
25 L er en C_1 - C_6 alkylen, eventuelt avbrutt med én eller flere $-\text{N}(\text{R}'_2)$ -grupper, og eventuelt substituert med én eller flere substituentgrupper som er valgt fra hydroksyl, C_1 - C_3 alkoksy og C_1 - C_3 hydroksyalkoksy, hvor

R'_2 er, uavhengig, som definert for R_2

så vel som individuelle diastereoisomerer og deres racemiske blandinger, geometriske isomerer og løste enantiomerer av det samme, og det fysiologisk akseptable saltet derav.

5 **2.** Forbindelsen ifølge krav 1 hvor R_1 er H.

3. Forbindelsen ifølge kravene 1 eller 2, hvor L er C_1 - C_6 alkylen, som har den følgende formelen (II)



hvor:

m er 1, 2, 3, 4, 5, eller 6; og

n og R_2 er som definert i krav 1.

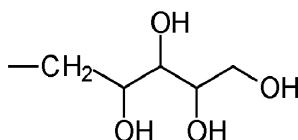
15

4. Forbindelsen ifølge krav 3, hvor, i formelen (II), R_2 er en C_5 - C_{12} polyol.

20 **5.** Forbindelsen ifølge krav 4, hvor nevnte polyol er valgt fra gruppen som består av pentyl-polyoler som omfatter fra 2 til 4 hydroksylgrupper på C_5 alkylkjeden; heksyl-polyoler som omfatter fra 2 til 5 hydroksylgrupper på C_6 alkylkjeden; og heptyl-polyoler som omfatter fra 3 til 6 hydroksylgrupper på C_7 alkylkjeden.

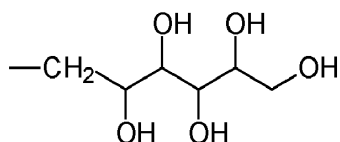
6. Forbindelsen ifølge krav 4 eller 5, hvor nevnte polyol er valgt fra en pentyltetraol med formel

25

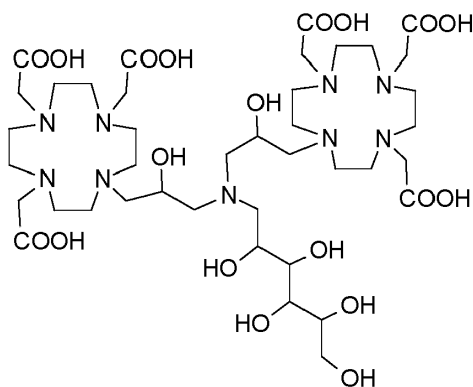


og en heksyl-pentaol med formel

3



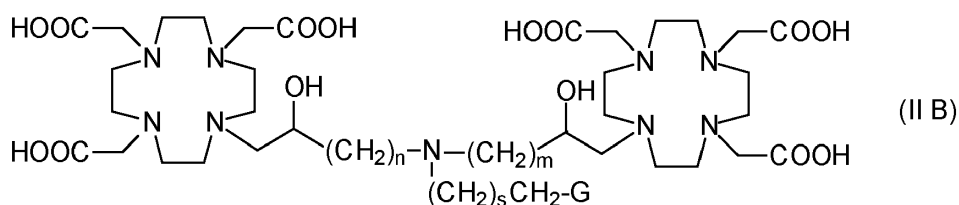
7. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 4-6 med formel



5

8. Forbindelsen ifølge krav 3 hvor, i formelen (II), R_2 er en gruppe med formel -
(CH_2) $_s$ CH(R_3)-G.

10 **9.** Forbindelsen ifølge krav 8 hvor R_3 er H, som har formelen (II B)



hvor:

15 s er 0, 1 eller 2;

n og m, uavhengig til hverandre, er 1 eller 2; og

G er en gruppe som er valgt fra $-\text{PO}(\text{OR}_4)_2$, $-\text{PO}(\text{R}_5)(\text{OR}_4)$ og $-\text{COOH}$, hvor

R_4 er H eller en tert-butyl; og

R_5 er en eventuelt substituert fenyl- eller sykloheksylring, eller en C_1 - C_3
alkyl som er substituert eller ikke med en fenyl- eller sykloheksylring.

20

10. Forbindelsen ifølge krav 9, hvor i formelen (II B)

s er 0 eller 1;

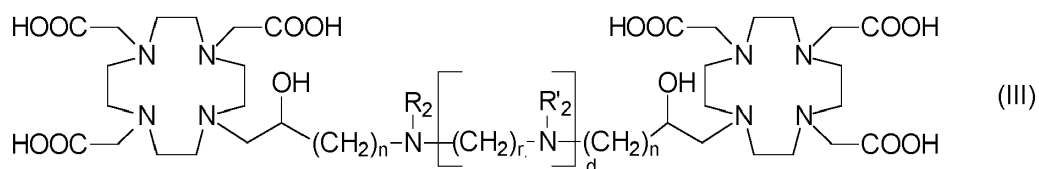
n og m er begge 1; og,

G er valgt fra $-\text{PO}(\text{OH})_2$ og $-\text{COOH}$.

11. Forbindelsen ifølge krav 3, hvor R_2 er en C_1 - C_5 alkyl som er substituert med en mettet C_5 - C_7 sykloalkylring.

12. Forbindelsen ifølge krav 11, hvor R_2 er en C_1 - C_5 alkyl som er substituert med en sykloheksylring eller med en piperidin, eller en piperidinderivat som har fra 1 til 8 substituentgrupper som er koblet til karbonatomene av den heterosykliske ringen.

13. Forbindelsen ifølge kravene 1 eller 2, hvor i formelen (I) L er en C_1 - C_6 alkylenkjede som er avbrutt med én eller to $-\text{N}(\text{R}'_2)$ -grupper, som har formelen (III)



hvor:

hver n, r og d er, uavhengig, 1 eller 2; og

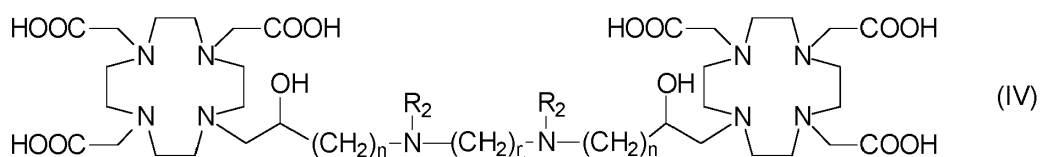
R_2 og R'_2 , lik eller forskjellig, er som definert i krav 1.

14. Forbindelsen ifølge krav 13, hvor:

d er 1; og

$\text{R}'_2 = \text{R}_2$,

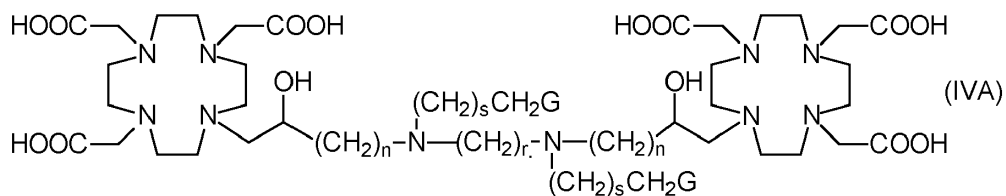
har formelen



15. Forbindelsen ifølge krav 14, hvor, i formelen (IV), R_2 er en gruppe med formel - $(CH_2)_sCH(R_3)-G$ hvor s , R_3 og G er som defineret i krav 1.

16. Forbindelsen ifølge krav 15, med formel (IV A)

5



hvor n er 1;

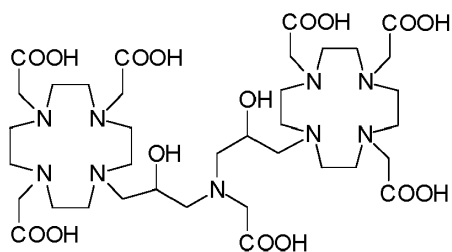
r er 1 eller 2;

10

s er 0, 1 eller 2; og

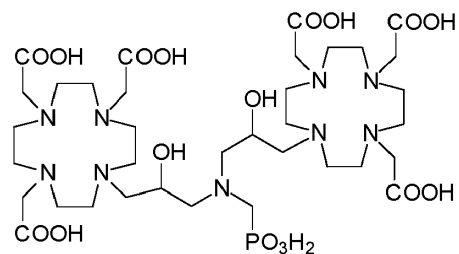
G er en gruppe som er valgt fra $-PO(OH)_2$ og $-COOH$.

17. Forbindelsen ifølge krav 1 eller 2, med formel:

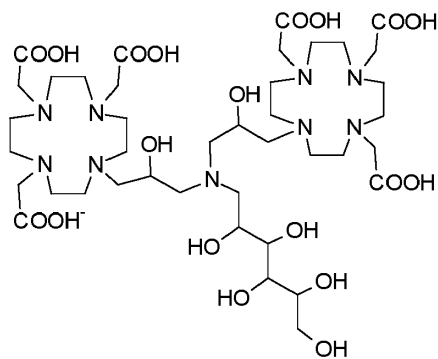


15

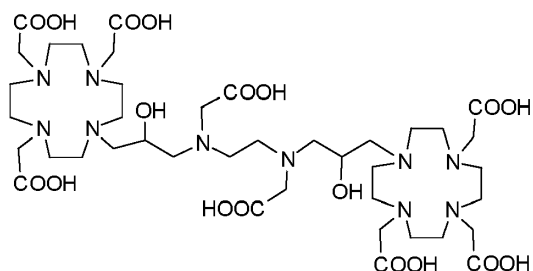
forbindelse 1,



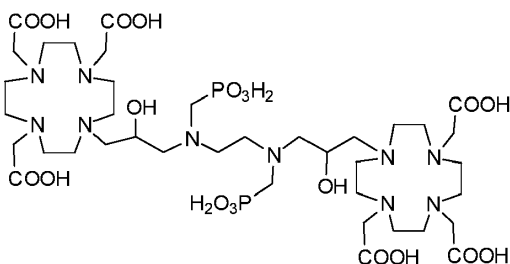
forbindelse 2,



forbindelse 3,



forbindelse 5,



forbindelse 6.

18. Et chelatert kompleks av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17 med to paramagnetiske metallioner som er valgt fra gruppen som består av Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Gd^{3+} , Eu^{3+} , Dy^{3+} , La^{3+} , Yb^{3+} eller Mn^{2+} , og et fysiologisk akseptabelt salt derav.

19. Det chelaterte komplekset ifølge krav 18, hvor nevnte paramagnetiske metallioner er Gd^{3+} ioner.

20. Forbindelsen ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, eller det chelaterte komplekset ifølge kravene 18 – 19, hvor det fysiologisk akseptable saltet er med en kation av (i) en uorganisk base som er valgt fra et alkali eller jordalkalisk metall, (ii) en organisk base som er valgt fra etanolamin, dietanolamin, morfolin, glukamin, N-metylglukamin, N,N-dimetylglukamin eller (iii) en aminosyre som er valgt fra lysin, arginin og ornitin.

21. Et chelatert kompleks som er definert ifølge et hvilket som helst av kravene 18 - 20, for bruk som et MRI kontrastmiddel.

5 **22.** En farmasøytisk sammensetning som omfatter et chelatert kompleks ifølge kravene 18-20, i kombinasjon med én eller flere farmasøytisk akseptable bærer, fortynningsmidler eller hjelpestoffer.

10 **23.** En forbindelse som definert ifølge et hvilket som helst av kravene 1-17, hvor hver av de karbosykliske gruppene R som er koblet til nitrogenatomet av makrosyklusen er i en beskyttet form som tert-butyl-ester.