



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4151637 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 471/08 (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2025.03.31
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2025.01.22
(86)	European Application Nr.	22205189.8
(86)	European Filing Date	2019.08.06
(87)	The European Application's Publication Date	2023.03.22
(30)	Priority	2018.08.06, EP, 18187422
(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 Milan, Italia
(72)	Inventor	NAPOLITANO, Roberta, 10010 Colleretto Giacosa, Italia LATTUADA, Luciano, 10010 Colleretto Giacosa, Italia BARANYAI, Zsolt, 34149 Basovizza, Italia GUIDOLIN, Nicole, 34149 Basovizza, Italia MARAZZI, Giuseppe, 10100 Colleretto Giacosa, Italia
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54) Title **GADOLINIUM BEARING PCTA-BASED CONTRAST AGENTS**

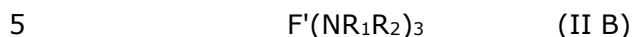
(56) References
Cited:

EP-A1- 1 931 673
EP-A1- 2 988 756
EP-B1- 1 931 673
EP-B1- 2 988 756
WO-A1-00/75141
WO-A2-2006/100305
WO-A2-03/074523
JULIETTE MOREAU ET AL: "Thermodynamic and structural properties of Eu³⁺-complexes of a new 12-membered tetraaza macrocycle containing pyridine and N-glutaryl groups as pendant arms: characterization of three complexing successive phases.", DALTON TRANSACTIONS, no. 16, 1 January 2007 (2007-01-01), pages 1611, XP055087252, ISSN: 1477-9226, DOI: 10.1039/b700673j
CHAN CARRIE Y. K. ET AL: "Aggregation-induced emission, mechanochromism and blue electroluminescence of carbazole and triphenylamine-substituted ethenes", JOURNAL OF MATERIALS CHEMISTRY C, vol. 2, no. 21, 1 January 2014 (2014-01-01), GB, pages 4320 - 4327, XP093132854, ISSN: 2050-7526, DOI: 10.1039/C4TC00097H

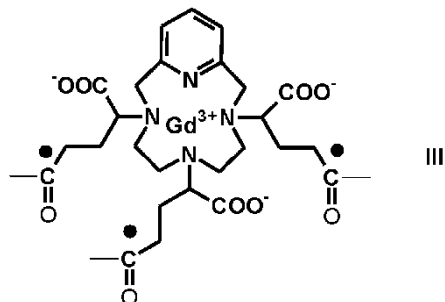
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters 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

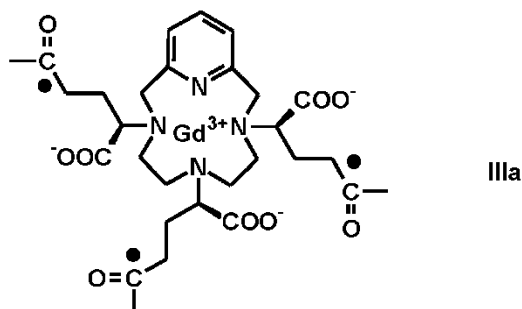
1. Prosess for fremstilling av en isomerblanding av et amidderivat av Gd(PCTA-tris-glutarsyre) av formelen (II B)



hvor F' er en isomerblanding av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)-rest av formel (III)

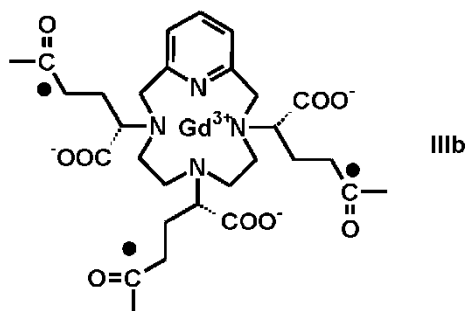


isomerblandingen av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)-resten omfattende minst 50 % av en enantiomerrest av formelen (IIIa)



10

av enantiomerresten av formelen (IIIb)



eller av en blanding derav; og

hver av -NR₁R₂-gruppene er bundet til en åpen binding av en respektive karboksylidel av F', identifisert med en full sirkel (•) i den ovennevnte strukturen;

15

R₁ er H eller et C₁-C₆alkyl, eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

R₂ er et C₁-C₆alkyl eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

prosessen omfattende:

a') å oppnå en isomerblanding av Gd(PCTA-tris-glutarsyren) omfattende minst 50 % av

20

det respektive [(oR,o'R,o''R)-o,o',o''-tris(2-karboksyetyl)-3,6,9,15-tetraazabisyklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-triacetato(3-)-

$\kappa N3, \kappa N6, \kappa N9, \kappa N15, \kappa O3, \kappa O6, \kappa O9$]-gadoliniumet (enantiomer RRR), eller $[(\alpha S, \alpha' S, \alpha'' S)-\alpha, \alpha', \alpha''$ -tris(2-karboksyetyl)-3,6,9,15-tetraazabisyklo[9.3.1]pentadeca-1(15),11,13-trien-3,6,9-triacetato(3-)- $\kappa N3, \kappa N6, \kappa N9, \kappa N15, \kappa O3, \kappa O6, \kappa O9$]-gadoliniumet (enantiomer SSS), eller, fortrinnsvis, av en blanding derav; og

- 5 b') å omdanne isomerblandingen av Gd(PCTA-tris-glutarsyre) oppnådd fra trinn a') i den tilsvarende isomerblandingen av amidderivat.

2. Prosessen ifølge krav 1, hvori R_1 er H, og R_2 er C_1 - C_3 alkyl substituert med én eller to hydroksylgrupper.

10

3. Prosessen ifølge krav 1 eller 2, hvori R_2 er en serinolrest eller en isoserinolrest.

4. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori R_2 velges fra R-isoserinol, S-isoserinol eller racemisk isoserinol.

15

5. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, hvori isomerblandingen av Gd(PCTA-tris-glutarsyre) i trinn a') oppnås ved kromatografi med utgangspunkt i Gd(PCTA-tris-glutarsyren) oppnådd som en isomerblanding.

20 6. Prosessen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvori produktet gjenvunnet fra trinn a') reageres med isoserinol.

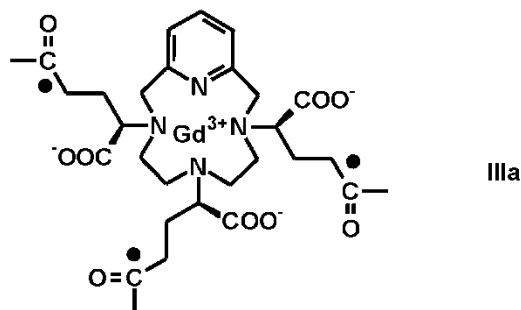
7. Prosess for fremstillingen av et amidderivat av Gd(PCTA-tris-glutarsyre) av formel (II A)

25

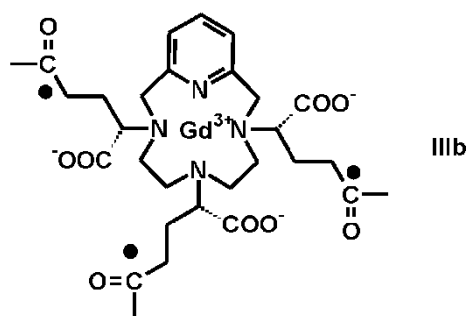


hvor F er:

en RRR-enantiomerrest av formel IIIa



en SSS-enantiomerrest av formel IIIb



eller en blanding av slike RRR- og SSS-enantiomerrester;

og hver av de tre -NR₁R₂-gruppene er bundet til en åpen binding av en respektive karboksylidel av F, identifisert med en full sirkel (●) i strukturene ovenfor;

5 R₁ er H eller et C₁-C₆alkyl, eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

R₂ er et C₁-C₆alkyl eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

prosessen omfattende:

a) å oppnå [(αR,α'R,α''R)-α,α',α''-tris(2-karboksyetyl)-3,6,9,15-tetraazabisyklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-triacetato(3-)-

10 κN3,κN6,κN9,κN15,κO3,κO6,κO9]-gadolinium (RRR-isomer av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)), eller

[(αS,α'S,α''S)-α,α',α''-tris(2-karboksyetyl)-3,6,9,15-tetraazabisyklo[9.3.1]pentadeka-1(15),11,13-trien-3,6,9-triacetato(3-)-

κN3,κN6,κN9,κN15,κO3,κO6,κO9]-gadolinium (SSS-isomer av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)), eller en blanding derav; og

15 b) å omdanne isomerer, eller blandingen av isomerer, oppnådd fra trinn a) i det tilsvarende amidderivatet.

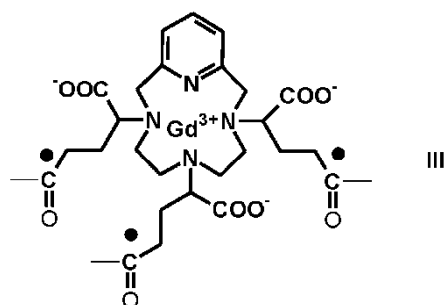
8. Prosessen ifølge krav 7, hvori R₂ er et C₁-C₃alkyl substituert med én eller to hydroksylgrupper.

20

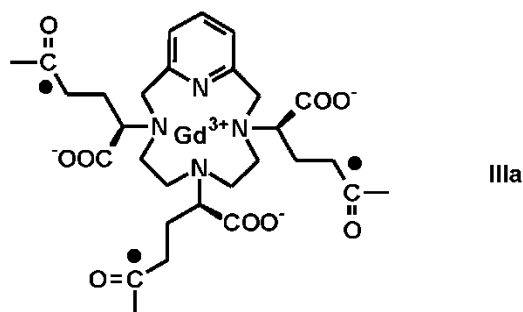
9. Anvendelse av amidderivatet av formel (II B)



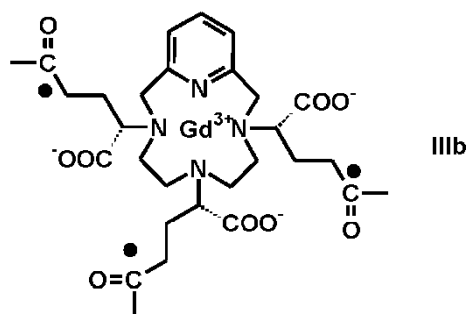
hvor F' er en isomerblanding av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)-rest av formel (III)



25 isomerblanding av Gd(PCTA-tris-glutarsyre)-resten omfattende minst 50 % av en enantiomerrest av formelen (IIIa)



av enantiomerresten av formelen (IIIb)



eller av en blanding derav; og

- 5 hver av $-NR_1R_2$ -gruppene er bundet til en åpen binding av en respektive karboksylidel av F' , identifisert med en full sirkel (•) i den ovennevnte strukturen;
 R_1 er H eller et C_1 - C_6 alkyl, eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;
 R_2 er et C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;
som kontrastmiddel.

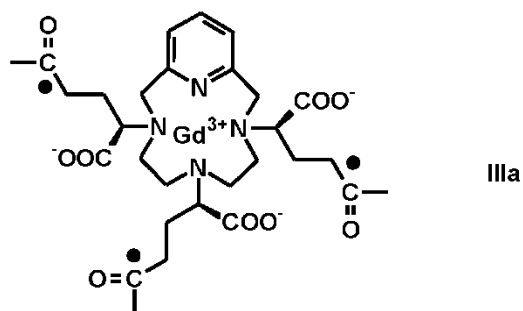
10

10. Anvendelse av amidderivatet av formel (II A)



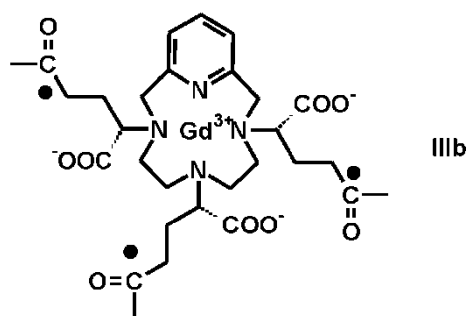
hvor F er:

en RRR-enantiomerrest av formel IIIa



15

en SSS-enantiomerrest av formel IIIb



eller en blanding av slike RRR- og SSS-enantiomerrester;

og hver av de tre $-NR_1R_2$ -gruppene er bundet til en åpen binding av en respektive karboksylidel av F, identifisert med en full sirkel (●) i strukturene ovenfor;

5 R_1 er H eller et C_1 - C_6 alkyl, eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

R_2 er et C_1 - C_6 alkyl eventuelt substituert med 1-4 hydroksylgrupper;

som kontrastmiddel.

11. Anvendelsen ifølge krav 9 eller 10, hvori kontrastmidlet er for magnetisk
10 resonansavbildnings-(MR)-analyse.