

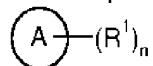
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43146 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 49/10; C07D 257/02; C07C 229/16**
- (43) Date de publication : **31.01.2020**

-
- (21) N° Dépôt : **43146**
- (22) Date de Dépôt : **30.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **04.06.2015 EP 15170658**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/062105 30.05.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16726531.3**
- (71) Demandeur(s) : **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **PANKNIN, Olaf ; SÜLZLE, Detlev ; JOST, Gregor ; PIETSCH, Hubertus ; BERGER, Markus ; LOHRKE, Jessica ; HILGER, Christoph-Stephan ; FRENZEL, Thomas ; PLATZEK, Johannes**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX COMPOSÉS DE CHÉLATE DE GADOLINIUM POUR UNE UTILISATION DANS L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle classe de complexes de chélates de gadolinium extracellulaires de relaxivité élevée, des procédés de préparation desdits composés, et l'utilisation de ces composés en tant qu'agents de contraste pour IRM.

Revendications

1. Composé de formule générale (I),

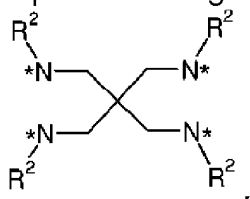


(I),

dans lequel :



représente un groupe



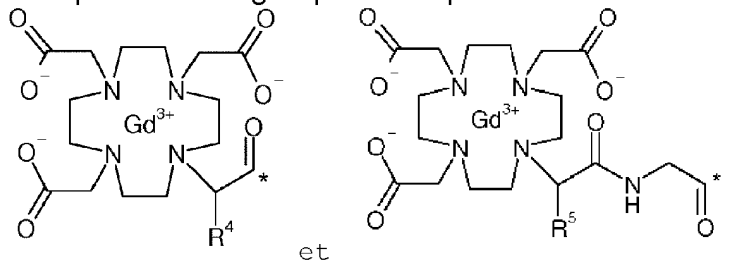
groupe dans lequel * indique le point de liaison dudit groupe avec R^1 ;

R^1 représente un groupe R^3 ;

n représente un entier de 4 ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ;

R^3 représente un groupe choisi parmi :



groupes dans lesquels * indique le point de liaison dudit groupe au reste de la molécule ;

R^4 représente un atome d'hydrogène ;

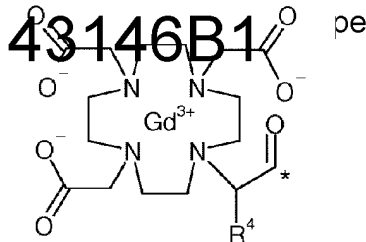
R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

ou stéréoisomère, tautomère, hydrate, ou un solvate de celui-ci, ou un mélange de ceux-ci.

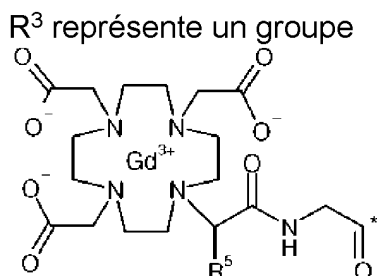
2. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

R^5 représente un groupe méthyle.

3. Composé selon la revendication 1, dans lequel :



4. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel :



5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4, qui est choisi dans le groupe constitué de :

[4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}-méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium,

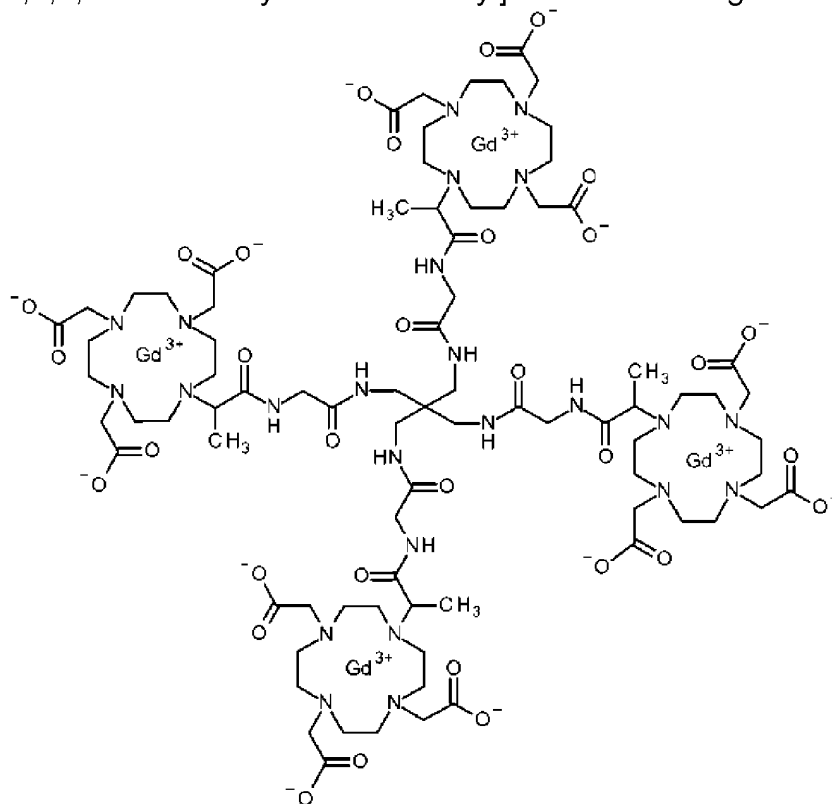
{4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}-méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium,

{4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}-méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium,

{4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-[2-oxo-2-({3-([4,7,10-tris(carboxylato-méthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétyl]amino)-2,2-bis([4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétyl]amino)méthyl]propyl]amino)éthyl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium, et

[4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{2,5,11,14-tétraoxo-15-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-8,8-bis({[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétyl]amino)acétyl]amino)méthyl)-3,6,10,13-tétraazapentadéc-1-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium,

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 4, qui est [4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}-méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétate de tétragadolinium,



ou un stéréoisomère, un tautomère, un hydrate, ou un solvate de celui-ci, ou un mélange de ceux-ci.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I-d) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ledit procédé comprenant l'étape de réaction d'un composé de formule 4,

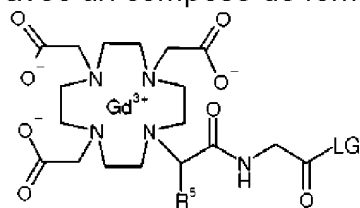
(A)

4

dans lequel

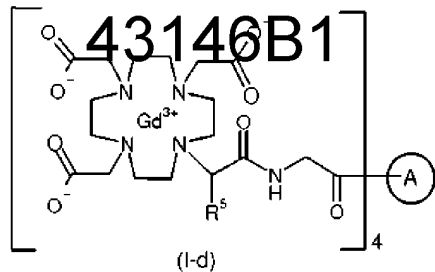
(A)

est une tétraamine telle que définie pour les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel de celle-ci, avec un composé de formule générale (III) :



(III)

dans lequel R⁵ est tel que défini pour les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et LG représente un groupe partant activateur, tel que, par exemple, 4-nitrophénol, de façon à obtenir un composé de formule générale (I-d) :



dans lequel R^5 est tel que défini pour les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, et



est une tétraamine telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

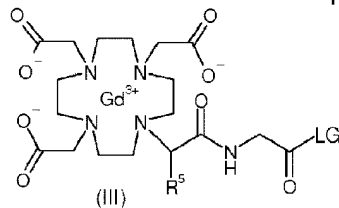
8. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour utilisation en imagerie par résonance magnétique (IRM).

9. Utilisation des composés ou de mélanges de ceux-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la fabrication d'agents diagnostiques.

10. Utilisation des composés ou de mélanges de ceux-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la fabrication d'agents de contraste pour imagerie par résonance magnétique.

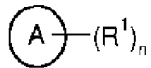
11. Procédé d'imagerie de tissu corporel dans un patient, comprenant les étapes d'administration au patient d'une quantité efficace d'un ou plusieurs composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, et soumission du patient à une imagerie par résonance magnétique.

12. Utilisation d'un composé de formule générale (III) :



dans lequel R^5 est tel que défini pour les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et LG représente un groupe partant activateur, tel que, par exemple, 4-nitro-phénol pour la préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

13. Composé intermédiaire de formule générale (I) pour la préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4, 5 ou 6,

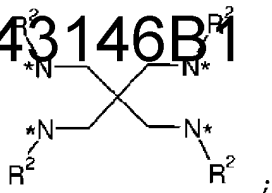


(I),

dans lequel :



représente un groupe



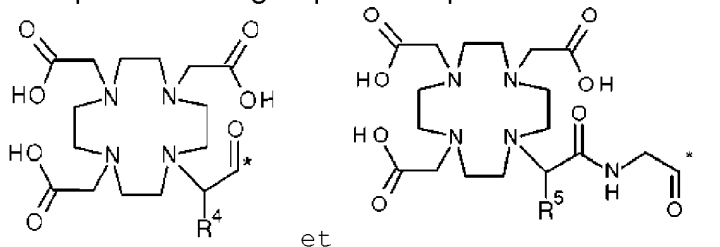
groupe dans lequel * indique le point de liaison dudit groupe à R¹ ;

R¹ représente un groupe R³ ;

n représente un entier de 4 ;

R² représente un atome d'hydrogène ;

R³ représente un groupe choisi parmi :



groupes dans lesquels * indique le point de liaison dudit groupe au reste de la molécule ;

R⁴ représente un atome d'hydrogène ;

R⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;

ou un stéréoisomère, un tautomère, un hydrate, un solvate, ou un sel de celui-ci, ou un mélange de ceux-ci.

14. Composé intermédiaire selon la revendication 13, qui est choisi dans le groupe constitué de :

acide [4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécane-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]acétique,

acide {4,10-bis(carboxyméthyl)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécane-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]acétique,

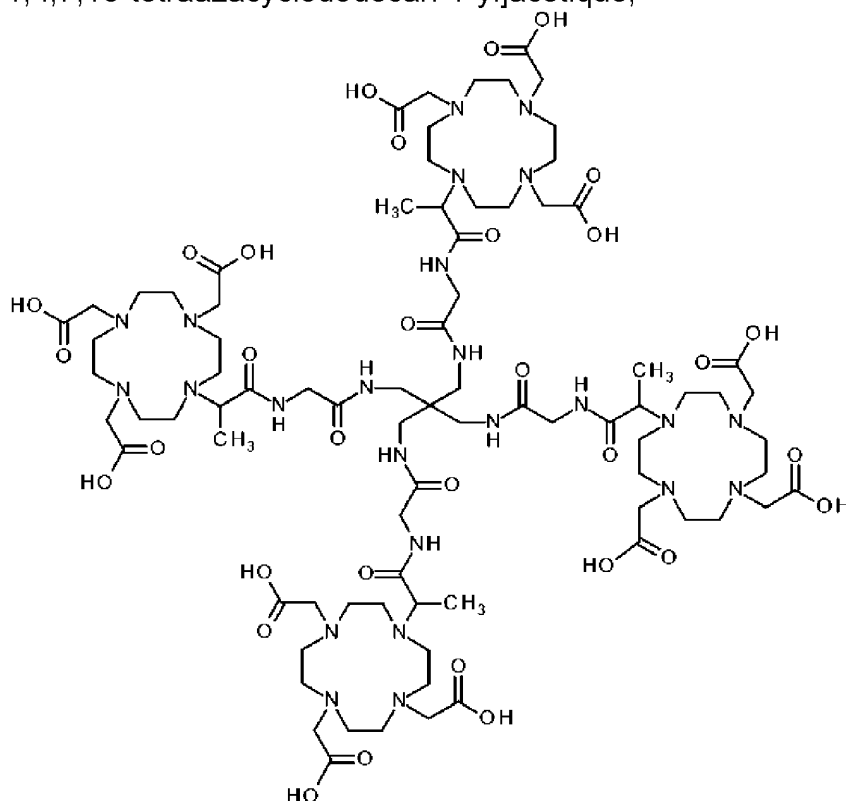
acide [4,10-bis(carboxyméthyl)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl]amino)acétyl]amino}méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadécane-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]acétique,

acide {4,10-bis(carboxyméthyl)-7-[2-oxo-2-({3-([4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]acétyl]amino)-2,2-bis([4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-

acide [4,10-bis(carboxyméthyl)-7-{2,5,11,14-tétraoxo-15-[4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-8,8-bis({{([4,7,10-tris(carboxyméthyl)-1,4,7,10-tétraaza-cyclododécan-1-yl]acétyl}amino)acétyl}amino)méthyl)-3,6,10,13-tétraazapentadéc-1-yl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétique,

ou un stéréoisomère, un tautomère, un hydrate, un solvate, ou un sel de celui-ci, ou un mélange de ceux-ci.

15. Composé intermédiaire selon la revendication 14, qui est :
acide [4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,12,15-tétraoxo-16-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]-9,9-bis({{2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]propanoyl}amino)acétyl}amino)méthyl)-4,7,11,14-tétraazaheptadéc-2-yl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécan-1-yl]acétique,



ou un stéréoisomère, un tautomère, un hydrate, un solvate, ou un sel de celui-ci, ou un mélange de ceux-ci.