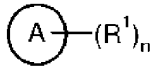


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 50918 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 49/10; C07D 257/02;
C07C 229/16**
- (43) Date de publication : **31.12.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **50918**
- (22) Date de Dépôt : **30.05.2016**
- (30) Données de Priorité : **04.06.2015 EP 15170658**
- (71) Demandeur(s) : **Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **Berger, Markus ; Lohrke, Jessica ; Hilger, Christoph-Stephan ; Jost, Gregor ; Fenzel, Thomas ; Suelzle, Detlev ; Platzek, Johannes ; Panknin, Olaf ; Pietsch, Hubertus**
- (74) Mandataire : **IP-TOP NOTCH**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19194723.3**
-
- (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 extracellulaires de chélate de gadolinium à haute relaxivité, des procédés de préparation desdits composés et l'utilisation desdits composés comme agents de contraste IRM.

Revendications

1. Composé de formule générale (I), comprenant 4, 5 ou 6 groupes [4,7,10-tris-(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-gadolinium,

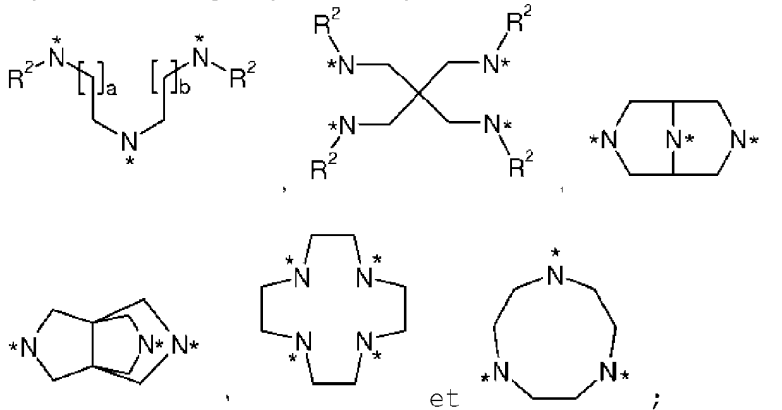


(I),

dans lequel :



représente un groupe choisi parmi :



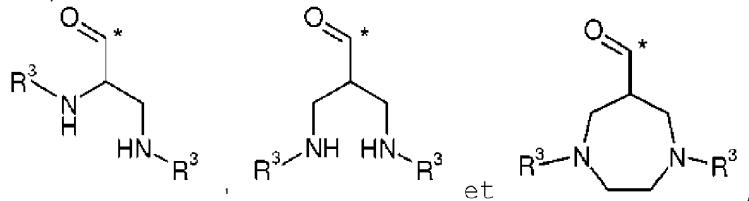
dans lequel les groupes a et b représentent un entier égal à 1 ;

et,

dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe à R¹ ;

R¹ représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :

R³,

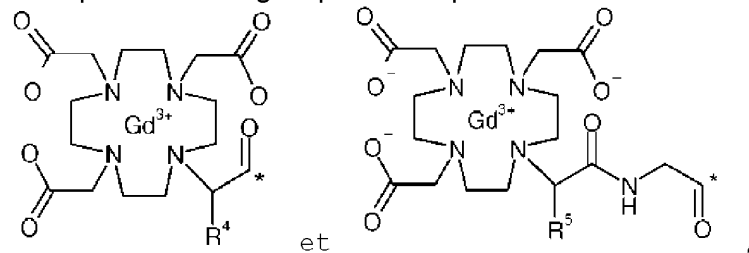


dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe à A, à condition qu'un seul des substituants R¹ puisse représenter un atome d'hydrogène ;

n représente un entier de 3 ou 4 ;

R² représente un atome d'hydrogène ;

R³ représente un groupe choisi parmi :



dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe au reste de la molécule ;

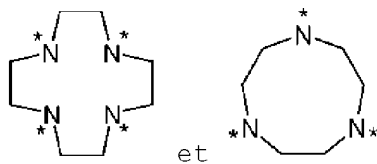
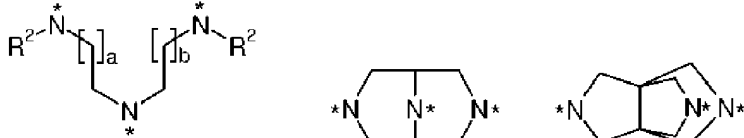
R⁴ représente un atome d'hydrogène ;

R^5 représente un groupe méthyle ;
ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel :

(A)

représente un groupe choisi parmi :



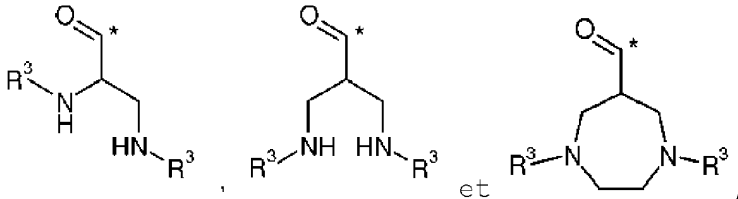
dans lequel les groupes a et b représentent un entier de 1 ;

et,

dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe à R^1 ;

R^1 représente, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou un groupe choisi parmi :

R^3 ,

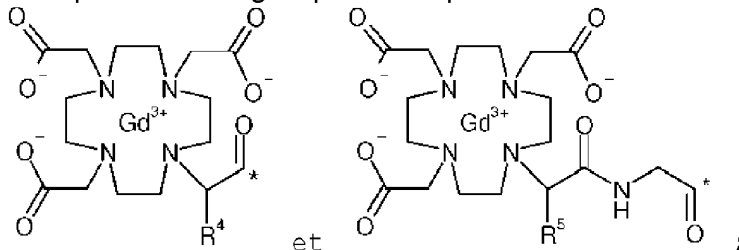


dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe à A,
à condition qu'un seul des substituants R^1 puisse représenter un atome
d'hydrogène ;

n représente un entier de 3 ou 4 ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ;

R^3 représente un groupe choisi parmi :



dans lequel les groupes * indiquent le point de liaison dudit groupe au reste de la
molécule ;

R^4 représente un atome d'hydrogène ;

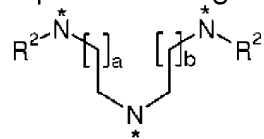
R^5 représente un groupe méthyle ;

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

3. Composé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel :

(A)

représente un groupe

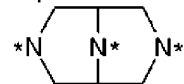


dans lequel le groupe * indique le point de liaison dudit groupe à R¹, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

4. Composé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel :

(A)

représente un groupe

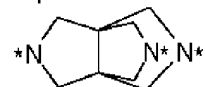


dans lequel le groupe * indique le point de liaison dudit groupe à R¹, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

5. Composé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel :

(A)

représente un groupe

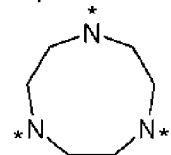


dans lequel le groupe * indique le point de liaison dudit groupe à R¹, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

6. Composé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel :

(A)

représente un groupe

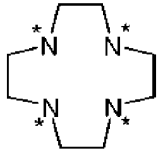


dans lequel le groupe * indique le point de liaison dudit groupe à R¹, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

7. Composé selon les revendications 1 ou 2, dans lequel :

(A)

représente un groupe



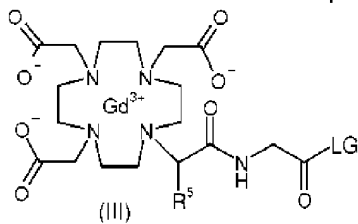
dans lequel le groupe * indique le point de liaison dudit groupe à R¹, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, qui est choisi dans le groupe constitué de :

[4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,10,18,22,25-hexaoxo-26-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-14-[(2-[4,7,10-tris(carboxylato-méthyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl)amino]acétyl]-9,19-bis({[(2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl)amino]acétyl}amino)-méthyl)-4,7,11,14,17,21,24-heptaazaheptacosan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-acétate de pentagadolinium, [4,10-bis(carboxylatométhyl)-7-{3,6,10,15,19,22-hexaoxo-23-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-9,16-bis({[(2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl)amino]acétyl}amino)-méthyl)-11-(2-[[3-[[2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]-propanoyl)amino]acétyl]amino]-2-[[2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraaza-cyclododécane-1-yl]propanoyl)amino]acétyl]amino)-méthyl)propanoyl]amino} éthyl)-4,7,11,14,18,21-hexaazatétracosan-2-yl]-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]acétate de hexagadolinium, [4-(1-[[2-(bis[2-[[1,4-bis[2-[4,7,10-tris(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1-yl]propanoyl)amino]acétyl]-1,4-diazépane-6-yl]carbonyl)amino]éthyl)-amino]-2-oxoéthyl]amino)-1-oxopropane-2-yl]-7,10-bis(carboxylatométhyl)-1,4,7,10-tétra-azacyclododécane-1-yl]acétate de pentagadolinium, 2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2'''''''''''' ,2'''''''''''''' ,2'''''''''''''''' -{éthane-1,2-diyl}carbamoyle-1,4-diazépane-6,1,4-triyltris[(2-oxo-éthane-2,1-diyl)imino(1-oxopropane-1,2-diyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétra-yl]octadécaacétate, d/hexagadolinium, 2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2'''''''''''' ,2'''''''''''''' ,2'''''''''''''''' -{1,4,7-triazonane-1,4,7-triyltris{carbonyl-1,4-diazépane-6,1,4-triyl-bis[(2-oxoéthane-2,1-diyl)imino(1-oxopropane-1,2-diyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétrayl]}octadécaacétate, d'hexagadolinium, 2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2'''''''''''' -{1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétrayltétrakis[(2-oxoéthane-2,1-diyl)imino(1-oxopropane-1,2-diyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétrayl]}dodécaacétate de tétragadolinium, 2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2'''''''''''' -{3,7,10-triazatricyclo[3.3.3.0^{1,5}]undécane-3,7,10-triyltris[carbonyl-(3,6,11,14-tétraoxo-4,7,10,13-tétraazahexadécane-8,2,15-triyl)di-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétrayl]}octadécaacétate d'hexagadolinium, et 2,2',2'',2''',2'''' ,2''''' ,2'''''' ,2''''''' ,2'''''''' ,2''''''''' ,2'''''''''' ,2'''''''''''' -{3,7,9-triazabicyclo-

[3.3.1]nonane-3,7-diylbis{carbonyl-1,4-diazépane-6,1,4-triylbis[(2-oxoéthane-2,1-diyl)-1,4,7,10-tétraazacyclododécane-10,1,4,7-tétrayl]}}dodécaacétate de tétragadolinium, ou stéréoisomère, tautomère, N-oxyde, hydrate, solvate, ou sel de celui-ci, ou mélange de ceux-ci.

- 9.** Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour utilisation en imagerie par résonance magnétique (IRM).
- 10.** Utilisation des composés ou des mélanges de ceux-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'agents de diagnostic.
- 11.** Utilisation des composés ou des mélanges de ceux-ci selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la fabrication d'agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique.
- 12.** Procédé d'imagerie de tissu corporel chez 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 8 dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, et de soumission du patient à une imagerie par résonance magnétique.
- 13.** Utilisation d'un composé de formule générale (III) :



dans laquelle R^5 est tel que défini pour les composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, et LG représente un groupe partant activateur, tel que, par exemple, le 4-nitro-phénol pour la préparation d'un composé de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.