



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20191631 T1



HR P20191631 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07D 257/02 (2006.01)

C07C 229/16 (2006.01)

A61K 49/10 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 13.12.2019.

(21) Broj predmeta: P20191631T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 11.09.2019.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016062105
Datum podnošenja međunarodne prijave: 30.05.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16726531.3
Datum podnošenja europske prijave patenta: 30.05.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2016193190
Datum međunarodne objave: 08.12.2016.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3303307 A1
Datum objave europske prijave patenta: 11.04.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3303307 B1
Datum objave europskog patenta: 04.09.2019.

(31) Broj prve prijave: 15170658

(32) Datum podnošenja prve prijave: 04.06.2015.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(73) Nositelj patenta:

(72) Izumitelji:

Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, DE
Markus Berger, Albrechtstrasse 83, 12167 Berlin, DE
Jessica Lohrke, Rotschwanzweg 13, 12351 Berlin, DE
Christoph-Stephan Hilger, Langenauer Weg 24, 13503 Berlin, DE
Gregor Jost, Sadowastraße 16, 10318 Berlin, DE
Thomas Frenzel, Paul-Schneider-Straße 41, 12247 Berlin, DE
Detlev Sülzle, Otternweg 15, 13465 Berlin, DE
Johannes Platzek, Grottkauer Strasse 55, 12621 Berlin, DE
Olaf Panknin, Parkstraße 36, 13187 Berlin, DE
Hubertus Pietsch, Märkische Heide 71, 14532 Kleinmachnow, DE

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

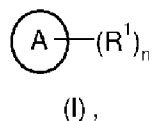
(54) Naziv izuma:

**NOVI SPOJEVI GADOLINIJ KELATA ZA UPORABU KOD SNIMANJA MAGNETSKOM
REZONANCOM**

HR P20191631 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

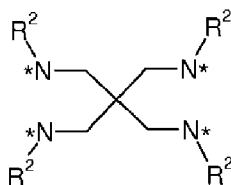
1. Spoj opće formule (I),



5 naznačen time što:



predstavlja skupinu



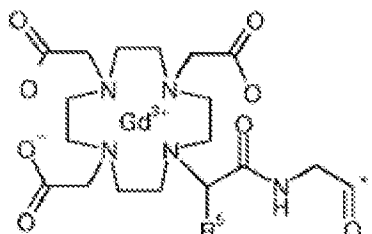
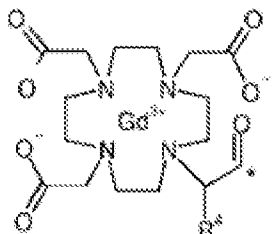
u kojoj skupini * označava mjesto vezanja navedene skupine s R^1 ;

R^1 predstavlja skupinu R^3 ;

n predstavlja cijeli broj 4;

R^2 predstavlja vodikov atom;

R^3 predstavlja skupinu odabranu od :



u kojim skupinama * označava mjesto vezanja navedene skupine s ostatkom molekule;

R^4 predstavlja vodikov atom;

R^5 predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu;

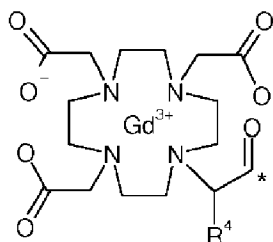
ili njegov stereoizomer, tautomer, hidrat, ili solvat, ili njihova smjesa.

2. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:

R^5 predstavlja metilnu skupinu.

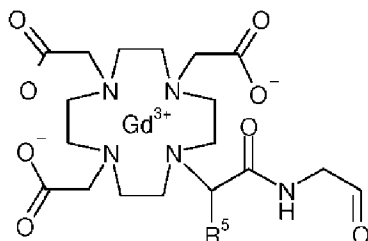
3. Spoj prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što:

R^3 predstavlja



4. Spoj prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što:

R^3 predstavlja skupinu



5. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3 ili 4, naznačen time što je odabran iz skupine koju čine:

tetragadolinijske [4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris-(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris-(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-

il]propanoil} amino)acetil]amino}-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il}-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetat,

tetragadolinijski {4,10-bis(karboksilatometil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2R)-2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino}-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il} acetat,

tetragadolinijski {4,10-bis(karboksilatometil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2S)-2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino}-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il} acetat,

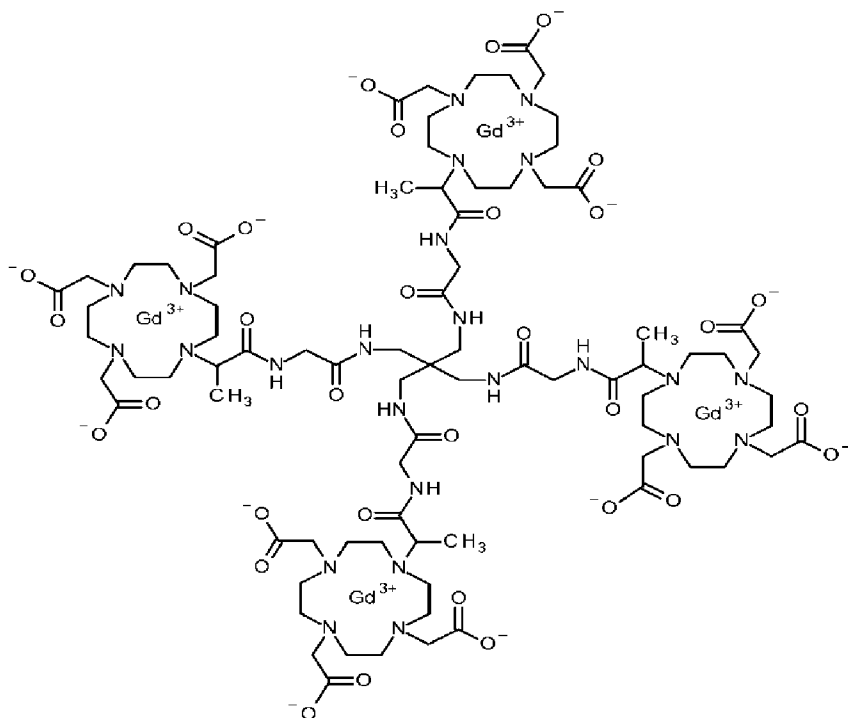
tetragadolinijski {4,10-bis(karboksilatometil)-7-[2-okso-2-({3-({[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil} amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil} amino)metil]propil} amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il} acetat, i

tetragadolinijski [4,10-bis(karboksilatometil)-7-{2,5,11,14-tetraokso-15-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-8,8-bis({[(4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil} amino)acetil]amino} metil)-3,6,10,13-tetraazapentadekan-1-il}-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetat,

ili njegov stereoizomer, tautomer, hidrat, ili solvat, ili njihova smjesa.

6. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1, 3 ili 4, naznačen time što je

tetragadolinijski [4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil} amino)acetil]amino}-metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetat,



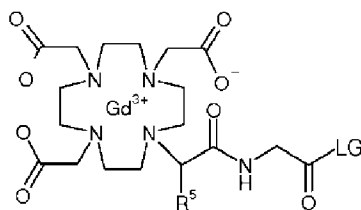
ili njegov stereoizomer, tautomer, hidrat, ili solvat, ili njihova smjesa.

7. Postupak dobivanja spoja opće formule (I-d) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, naznačen time što navedeni postupak sadrži korak omogućavanja spoju formule 4,

(A)

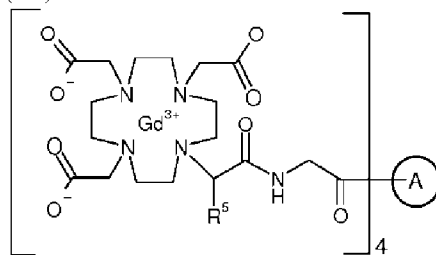
4

u kojoj (A) je tetraamin kako je definiran za spojeve s općom formulom (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, ili njegova sol, da reagira sa spojem opće formule (III) :



(III)

u kojoj R^5 je kako je definiran za spojeve s općom formulom (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, i LG predstavlja aktivirajuću izlaznu skupinu, kao na primjer 4-nitrofenol, čime se dobiva spoj opće formule (I-d) :



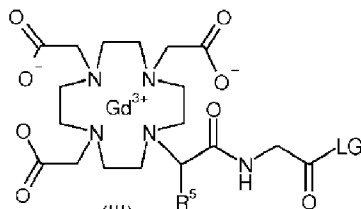
(I-d)

u kojoj R^5 je kako je definiran za spojeve s općom formulom (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, i



je tetraamin kako je definiran prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6.

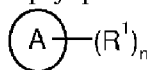
8. Spojevi prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6 naznačeni time što su za uporabu za snimanje magnetskom rezonancom (MRI).
9. Upotreba spojeva ili njihovih smjesa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6 naznačena time što je za proizvodnju dijagnostičkih sredstava.
10. Upotreba spojeva ili njihovih smjesa prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6 naznačena time što je za proizvodnju kontrastnih sredstava za snimanje magnetskom rezonancom.
11. Postupak snimanja tjelesnog tkiva kod pacijenta, naznačen time što obuhvaća korake davanja pacijentu učinkovite količine jednog ili više spojeva prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 6 u farmaceutski prihvatljivom nosaču, podvrgavanje pacijenta snimanju magnetskom rezonancom.
12. Upotreba spoja opće formule (III) :



(III)

u kojoj R^5 je kako je definiran za spojeve s općom formulom (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, i LG predstavlja aktivirajuću izlaznu skupinu, kao na primjer 4-nitrofenol naznačena time što je za pripravu spoja opće formule (I) prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6.

13. Intermedijarni spoj opće formule (I) za pripremu spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1, 2, 3, 4, 5 ili 6,

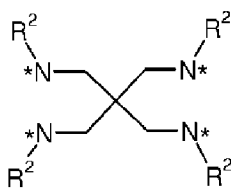


(I) ,

u kojoj:



predstavlja skupinu

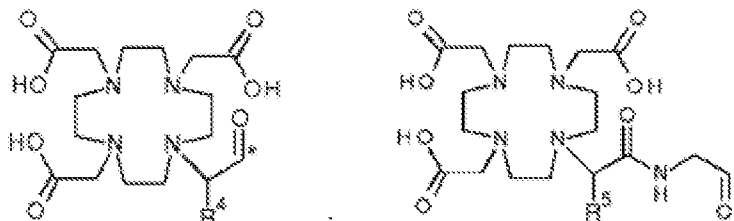


u kojoj skupini * označava mjesto vezanja navedene skupine s R^1 ; R^1 predstavlja skupinu R^3 ;

n predstavlja cijeli broj 4;

R² predstavlja vodikov atom;

R³ predstavlja skupinu odabranu od:



u kojim skupinama * označava mjesto vezanja navedene skupine s ostatkom molekule;

R⁴ predstavlja vodikov atom;

R⁵ predstavlja vodikov atom ili metilnu skupinu;

ili stereoizomer, tautomer, hidrat, solvat ili njihova sol, ili njihova smjesa.

14. Intermedijarni spoj prema patentnom zahtjevu 13, naznačen time što je odabran iz skupine koju čine:

[4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina,

{4,10-Bis(karboksimetil)-7-[(2R,16R)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2R)-2-[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina,

{4,10-Bis(karboksimetil)-7-[(2S,16S)-3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[(2S)-2-[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina,

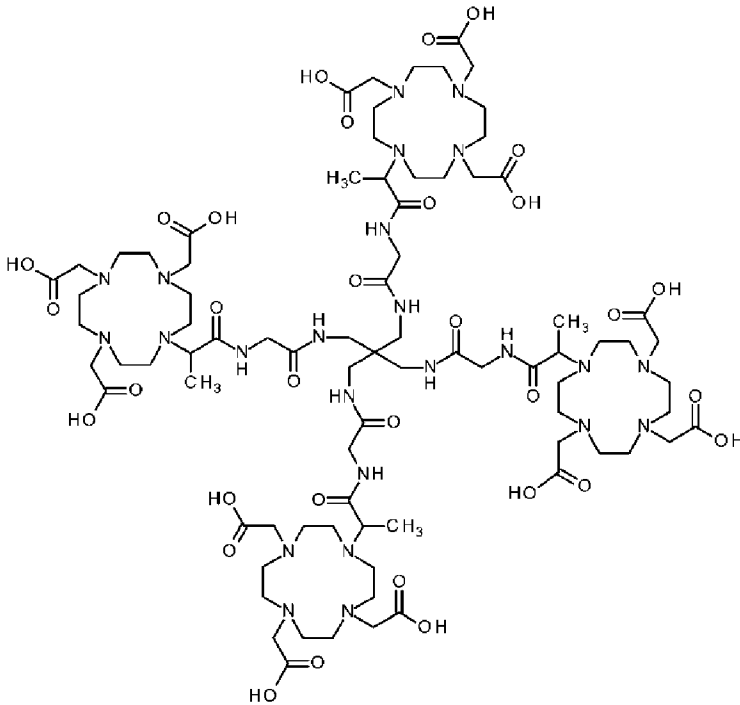
{4,10-bis(karboksimetil)-7-[2-okso-2-({3-({[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil}amino)-2,2-bis({[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil}amino)metil]propil}amino)etil]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina, i

[4,10-bis(karboksimetil)-7-{2,5,11,14-tetraokso-15-[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-8,8-bis({[4,7,10-tris(karboksimetil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]acetil}amino)acetil]amino}metil)-3,6,10,13-tetraazapentadek-1-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina,

ili stereoizomer, tautomer, hidrat, solvat ili njihova sol, ili njihova smjesa.

15. Intermedijarni spoj prema patentnom zahtjevu 14, naznačen time što je:

[4,10-bis(karboksilatometil)-7-{3,6,12,15-tetraokso-16-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]-9,9-bis({[2-[4,7,10-tris(karboksilatometil)-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]propanoil}amino)acetil]amino}metil)-4,7,11,14-tetraazaheptadekan-2-il]-1,4,7,10-tetraazaciklododekan-1-il]octena kiselina,



ili stereoizomer, tautomer, hidrat, solvat ili njihova sol, ili njihova smjesa.