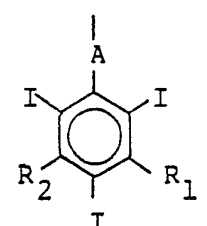




DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|------------------|--|
| <p>(51) Classification internationale des brevets⁴ : C08B 37/02, A61K 49/04</p> | <p>A1</p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: WO 88/ 06162 (43) Date de publication internationale: 25 août 1988 (25.08.88)</p> |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR88/00077 (22) Date de dépôt international: 12 février 1988 (12.02.88) (31) Numéro de la demande prioritaire: 87/01876 (32) Date de priorité: 13 février 1987 (13.02.87) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GUERBET S.A. [FR/FR]; 15, rue des Vanesses, F-9360 Villepinte (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : PARIS, Dominique [FR/FR]; 10, rue des Aulnes, F-9360 Aulnay-sous-Bois (FR). NIGRETTO, Jean-Maxime [FR/FR]; 349, Parc de Cassan, F-95290 L'Isle-Adam (FR). BONNEMAIN, Bruno [FR/FR]; 9, rue de Reims, F-77290 Mity-Mory (FR). MEYER, Dominique [FR/FR]; 23, rue du Tage, F-75013 Paris (FR). DOUCET, Didier [FR/FR]; 141, avenue du Dr.-Roosenfeld, F-93230 Romainville (FR).</p> | | <p>(74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK, FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p> |
| <p>(54) Title: IODIZED POLYMERS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATIONS AS CONTRAST PRODUCTS</p> | | |
| <p>(54) Titre: POLYMERES IODES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS COMME PRODUITS DE CONTRASTE</p> | | |
|  <p>(I)</p> | | |
| <p>(57) Abstract Iodized polymers, comprising a skeleton consisting of a dextrane onto which are grafted groups of the formula (I). Application of the these compounds as contrast products. (57) Abrégé Des polymères iodés comprenant un squelette constitué par un dextrane sur lequel sont greffés des groupes de formule (I). Ces composés sont utilisables comme produits de contraste.</p> | | |

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | |
|----|-----------------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Autriche | FR | France | ML | Mali |
| AU | Australie | GA | Gabon | MR | Mauritanie |
| BB | Barbade | GB | Royaume-Uni | MW | Malawi |
| BE | Belgique | HU | Hongrie | NL | Pays-Bas |
| BG | Bulgarie | IT | Italie | NO | Norvège |
| BJ | Bénin | JP | Japon | RO | Roumanie |
| BR | Brésil | KP | République populaire démocratique de Corée | SD | Soudan |
| CF | République Centrafricaine | KR | République de Corée | SE | Suède |
| CG | Congo | LI | Liechtenstein | SN | Sénégal |
| CH | Suisse | LK | Sri Lanka | SU | Union soviétique |
| CM | Cameroun | LU | Luxembourg | TD | Tchad |
| DE | Allemagne, République fédérale d' | MC | Monaco | TG | Togo |
| DK | Danemark | MG | Madagascar | US | Etats-Unis d'Amérique |
| FI | Finlande | | | | |

Polymères iodés, leurs procédés de préparation
et leurs applications comme produits de contraste.-

La présente invention concerne des polymères iodés utilisables en radiographie comme produits de contraste et notamment comme produits de contraste injectables.

5 Les composés utilisés comme produits de contraste injectables doivent non seulement absorber les rayons X mais également posséder diverses propriétés et notamment

10 - une hydrosolubilité suffisante aux pH physiologiques,

- une faible toxicité,

- une osmolarité convenable,

- une stabilité chimique dans l'organisme et à la stérilisation.

15 Jusqu'à présent il était nécessaire d'injecter aux patients des quantités importantes de produits de contraste pour obtenir un diagnostic correct à partir de l'image radiographique. Aussi, les recherches se sont elles orientées vers des dérivés à osmolarité plus appropriée et à toxicité réduite. Deux nouvelles
20 catégories de produits ont ainsi fait leur apparition : les produits ioniques à faible osmolarité et les produits non ioniques.

25 Plus récemment on a cherché à développer une autre approche consistant à freiner la diffusion des produits opacifiants dans l'espace extra-vasculaire.

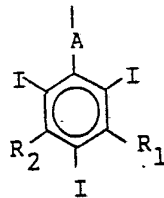
A cet effet on a proposé différents polymères iodés. C'est ainsi que US-A-3 852 341 décrit des polymères iodés obtenus par copolymérisation d'un
30 acide 3,5-diacylamino-2,4,6-triiodobenzénique avec des composés bifonctionnels tels qu'un diépoxyde. Ces polymères sont solubles dans l'eau. FR-A-2 200 018 décrit des copolymères voisins qui sont réticulés et insolubles dans l'eau.

2

US-A-4 406 878 décrit un polymère iodé qui est obtenu par réaction d'anhydride tétraiodophtalique sur l'alcool polyvinylique et réticulation.

La présente invention vise à fournir de nouveaux polymères iodés qui se distinguent par une faible osmolarité et une bonne tolérance.

La présente invention a pour objet des polymères iodés caractérisés en ce qu'ils comprennent un squelette constitué par un dextrane sur lequel sont greffés des groupes de formule



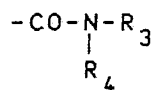
I

15

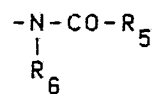
dans laquelle

A est un groupe formant un pont entre la chaîne du dextrane et le noyau benzénique,

R₁ est un groupe choisi parmi le groupe COOH, le groupe COOH salifié par une base pharmaceutiquement acceptable et les groupes de formule

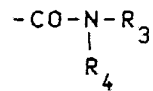


25 et

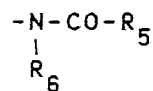


, et

R₂ est un groupe choisi parmi les groupes de formule



30 et



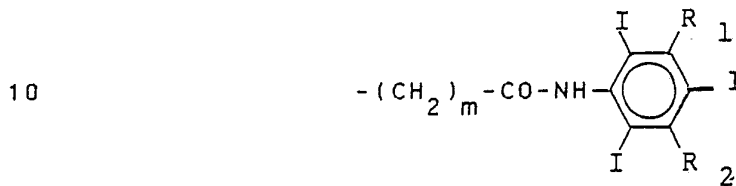
formules dans lesquelles

R₃ et R₅ sont choisis parmi les groupes alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, polyhydroxyalkyle en C₁

3

à C₆, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) et alkoxy (C₁-C₆) hydroxyalkyle (C₁-C₆),

R₄ et R₆ sont choisis parmi un atome d'hydrogène et les groupes alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, polyhydroxyalkyle en C₁ à C₆, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) et alkoxy (C₁-C₆) hydroxyalkyle (C₁-C₆), R₃ pouvant être en outre un groupe de formule

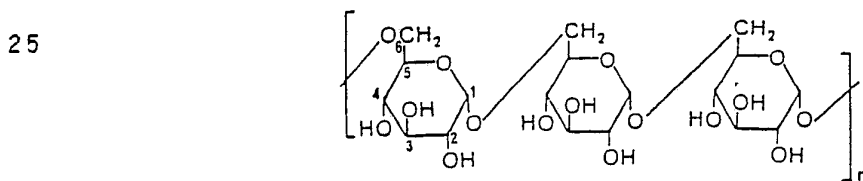


m étant un entier de 1 à 6 et

R₁ et R₂ ayant la signification donnée précédemment.

15 Le dextrane qui sert de support aux groupes triiodobenzéniques est un polymère obtenu généralement à partir de saccharose par action de *Leuconostoc mesenteroides*.

20 Les dextranses sont des polymères constitués par des unités d' α -D-glucose. Les unités glycosyle des chaînes sont liées par des enchainements essentiellement 1 \rightarrow 6 selon le schéma suivant



30 Les dextranses du commerce ont généralement subi une hydrolyse partielle suivie d'un fractionnement pour obtenir des polymères plus homogènes du point de vue de la masse moléculaire.

Les dextrans utilisés dans la présente invention peuvent avoir notamment des masses de 3.000 à 150.000 et ont de préférence des masses de 10.000 à 100.000 pour fournir des polymères iodés suffisamment hydrosolubles.

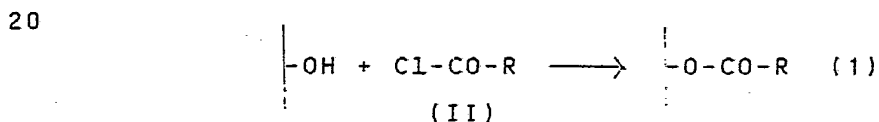
Les polymères selon l'invention peuvent être obtenus par greffage d'un motif triiodobenzénique sur la chaîne d'un dextrane.

Un tel greffage peut être réalisé :

- soit directement par réaction des groupes hydroxy du dextrane avec un réactif tel qu'un chlorure d'acide ou un anhydride d'acide à groupe triiodobenzénique.

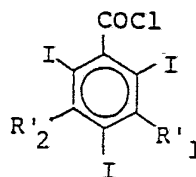
- soit indirectement par conversion, des groupes hydroxy du dextrane en des groupes plus réactifs, puis réaction de ces groupes plus réactifs avec un dérivé triiodobenzénique approprié.

Dans le premier cas, on obtient des polymères à groupes esters selon le schéma suivant :



La réaction est avantageusement effectuée en activant au préalable le dextrane par une base telle que le terbutylate de potassium, l'hydrure de sodium, ou le 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octane (DABCO) ou des alcoolates de sodium tels que méthylate, éthylate de sodium.

Le chlorure d'acide iodé peut être notamment un chlorure d'acide 2,4,6-triiodobenzoïque de formule



IIa

5

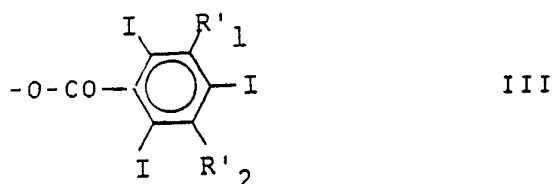
dans laquelle

R'_1 et R'_2 sont des groupes choisis parmi un groupe de formule $-\text{CO}-\text{N}-\text{R}_3$

5 et un groupe de formule $-\text{N}-\text{COR}_5$

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ayant la signification donnée précédemment.

10 La réaction avec un chlorure d'acide de formule IIa conduit à un polymère sur lequel sont greffés des groupes



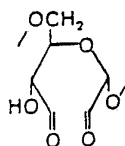
La réaction peut être effectuée dans un solvant polaire.

20 Dans les réactions de greffage indirect on effectue dans une première étape en quelque sorte une activation du polymère conduisant à la conversion des groupes hydroxy peu réactifs en des groupes plus réactifs, capables de réagir avec des molécules triiodo-

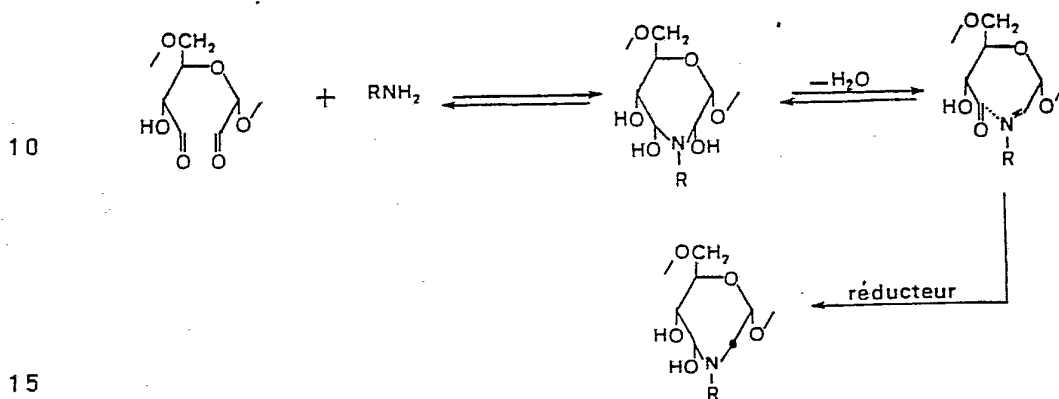
25 Comme réactions d'activation on peut utiliser notamment les méthodes suivantes :

a) Méthode au périodate de sodium

30 Cette méthode consiste à faire réagir le périodate de sodium sur un dextrane de façon à obtenir un dextrane comprenant des motifs de structure

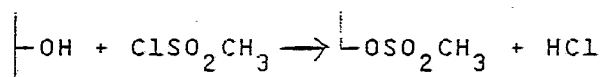


La réaction de ce dialdéhydodextrane avec une amine RNH_2 , puis la réduction des groupes obtenus conduisent à un dextrane sur lequel sont greffés des groupes N-R, selon le schéma suivant



b) Méthode au tosylate ou au mésylate

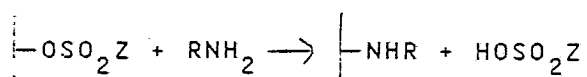
Cette méthode consiste à faire réagir le chlorure de mésyle avec un dextrane pour fournir un mésylate selon le schéma suivant



25

La réaction du polymère obtenu avec une amine RNH_2 conduit à un dextrane sur lequel sont greffés des groupes -NHR, selon le schéma suivant

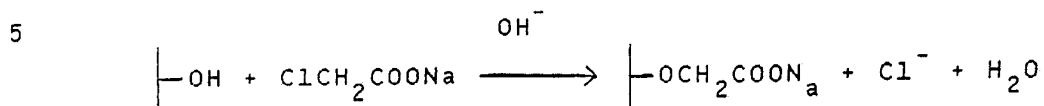
30



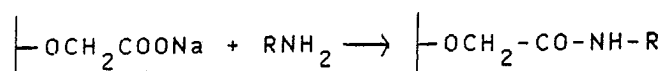
7

c) Méthode à l'acide monochloroacétique

Cette méthode consiste à faire réagir l'acide monochloroacétique en milieu alcalin selon le schéma réactionnel suivant



La réaction du carboxyméthyl dextrane obtenu avec une amine RNH_2 conduit à un dextrane sur lequel sont greffés des groupes $-\text{OCH}_2-\text{CO}-\text{NHR}$ selon le schéma suivant

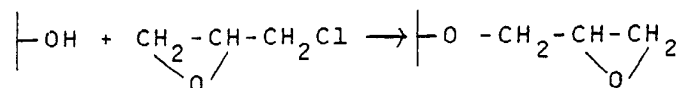


15 En pratique la réaction nécessite un agent de couplage. A cet effet on peut utiliser des agents de couplage classiquement utilisés pour la synthèse des peptides tels que les carbodiimides et la N-éthoxy carbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine (EEDQ). On

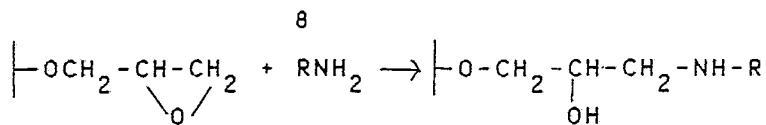
20 peut également utiliser comme agent de couplage l'hexaméthylidisilazane de formule $(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSi}(\text{CH}_3)_3$.

d) Méthode à l'épichlorhydrine (voie alcaline)

Cette méthode consiste à faire réagir l'épichlorhydrine en milieu alcalin selon le schéma suivant

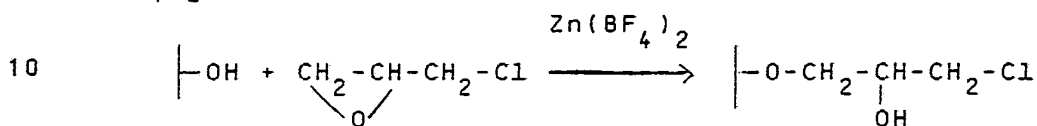


30 La réaction du polymère obtenu avec une amine RNH_2 conduit à un dextrane sur lequel sont greffés des groupes $-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$ selon le schéma suivant

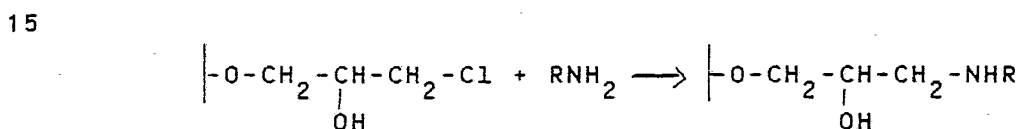


5 e) Méthode à l'épichlorhydrine (voir catalytique)

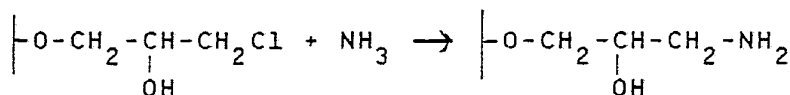
e₁) Cette méthode consiste à faire réagir l'épichlorhydrine avec le dextrane en présence de Zn(BF₄)₂ selon le schéma suivant



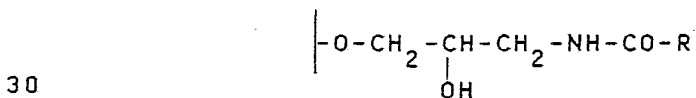
La réaction du polymère obtenu avec une amine a lieu selon le schéma suivant



20 e₂) On peut de même faire réagir le polymère avec l'ammoniaque selon le schéma suivant



25 On peut alors faire réagir un chlorure d'acide RCOCl sur l'amino-3-hydroxy-2-propyl-dextrane ainsi obtenu, conduisant à une structure de type

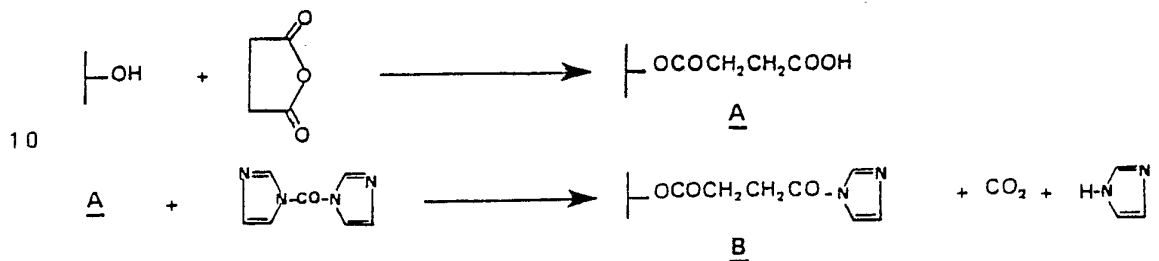


30

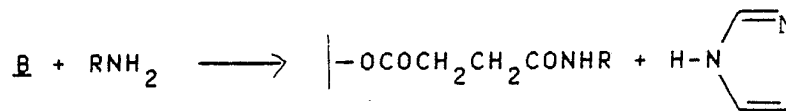
9

f) Méthode à l'anhydride succinique.

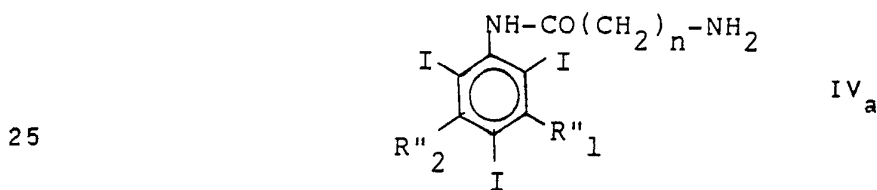
Cette méthode consiste à faire réagir l'anhydride succinique dans un solvant polaire sur le dextrane en utilisant la 4-diméthylaminopyridine comme catalyseur d'acylation, selon le schéma réactionnel suivant



15 Le polymère B activé peut réagir ensuite avec une amine RNH₂ selon le schéma réactionnel suivant



20 Les amines iodées utilisées dans ces réactions peuvent être notamment des amines de formule



dans laquelle n est un entier de 1 à 5,

R''₁ est un groupe -COOH, un groupe COOH salifié par une base pharmaceutiquement acceptable

30 ou un groupe $\begin{array}{c} \text{---CO-N-R}_3 \\ | \\ \text{R}_4 \end{array}$

R''₂ est un groupe $\begin{array}{c} \text{---CO-N-R}_5 \\ | \\ \text{R}_6 \end{array}$

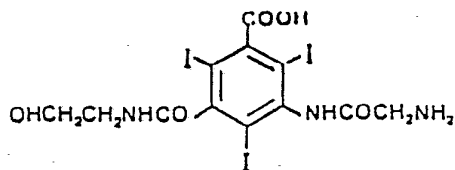
ou un groupe $\begin{array}{c} \text{---N-COR}_5 \\ | \\ \text{R}_5 \end{array}$

10

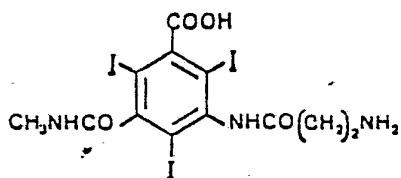
R₃, R₄, R₅ et R₆ ayant la signification donnée précédemment.

Des amines de ce type sont décrites notamment dans FR-A-227 640. Comme exemple de telles amines on peut citer les amines de formules suivantes

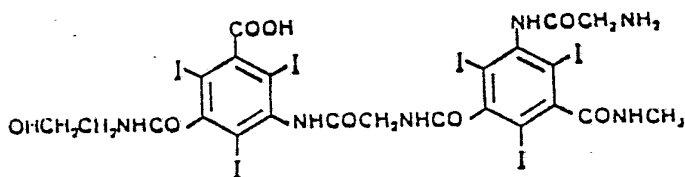
10



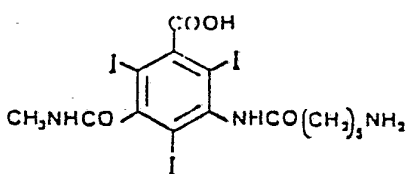
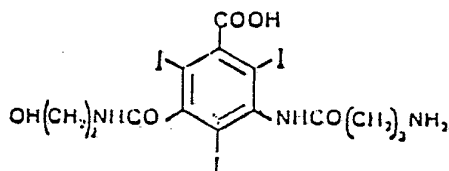
15



20

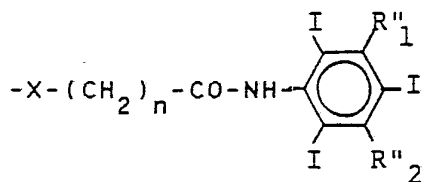


25



30

Ces amines conduisent à des dextrans possédant des groupes greffés de formule

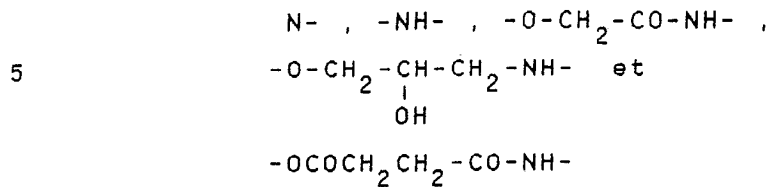


V

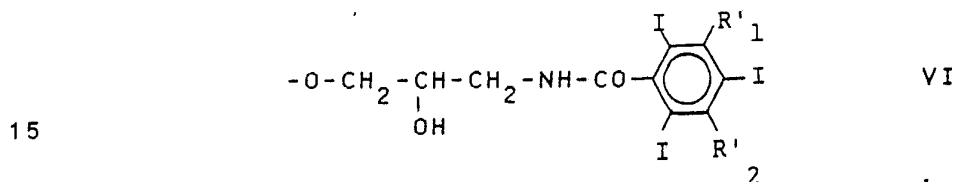
11

dans laquelle n , R''_1 et R''_2 ont la signification donnée précédemment et

X est un groupe tel que



10 Les chlorures d'acide de formule IIa utilisés dans la méthode e_2 conduisent à des dextrans possédant des groupes greffés de formule



dans laquelle R'_1 et R'_2 ont la signification donnée précédemment.

20 Les exemples suivants illustrent la préparation des polymères iodés.

Dans ces exemples les taux d'iode ont été mesurés par :

- 25
- * analyse élémentaire
 - * argentimétrie
 - * spectroscopie UV

De plus, la plupart des produits ont été caractérisés par dosage acide-base dans différents solvants (eau/eau-acétone/DMSO).

30 Toutes les masses moléculaires ont été mesurées par chromatographie d'exclusion stérique sous haute pression, désignée également chromatographie par perméation de gel (GPC) en comparaison avec les dextrans de départ. Les masses ainsi déterminées sont désignées M_{GPC} dans ce qui suit.

Exemple 1

20 g de dextrane (Dextran T40, de Pharmacia Fine Chemicals, masse moléculaire moyenne en poids indiquée $M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$) sont dissous dans
5 165 ml d'une solution aqueuse de soude 6M à 0°C. La solution est agitée à cette température pendant 20 minutes.

41 g d'acide monochloroacétique sont ajoutés dans le milieu réactionnel. La température est alors
10 portée à 60°C et la solution est maintenue 20 minutes à cette température sous agitation. Le mélange est ensuite refroidi puis neutralisé à pH 7,00 par addition de HCl concentré. Le produit est alors précipité dans 1 litre de méthanol, filtré, lavé et séché à 50°C
15 sous vide.

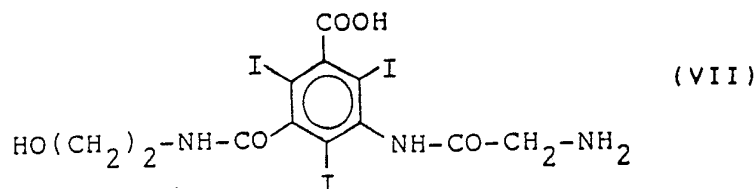
24 g de carboxyméthyl-dextrane, sel de sodium sont obtenus, avec un degré de substitution de 50% (déterminé par dosage acide-base).

Cette même opération est répétée une seconde
20 fois; 26 g de carboxyméthyl-dextrane, sel de sodium sont obtenus avec un degré de substitution de 80%.

La masse moléculaire du polymère obtenu, déterminé par chromatographie d'exclusion stérique est de 47 000.

25 2 g de carboxyméthyl-dextrane à 3,50 meq/g de fonctions $-COONa$ (80% de substitution) sont dissous dans 10 ml d'eau et le pH du milieu est porté à 2,50 par addition de HCl concentré. Par ailleurs, 2,6 g de N-éthoxycarbonyl-2 éthoxy-1,2 dihydroquinoléine (EEDQ)
30 sont dissous dans 21 ml d'éthanol et ajoutés progressivement au milieu réactionnel, sous agitation de manière homogène. Après 30 minutes, 4,6 g d'amine iodée de formule

13



5

(acide 2,4,6 triiodo-3-N-hydroxyéthylcarbamoyl-5-acé-
tamido benzoïque) dissoute dans 3,5 ml de soude 2M
sont ajoutés au milieu réactionnel, le pH étant fixé à
10 8,50.

La réaction est laissée sous agitation à
température ambiante pendant 4 heures. Puis le milieu
réactionnel est évaporé sous vide pour éliminer l'é-
thanol avant d'être précipité dans 200 ml de méthanol.
15 Le produit est séché sous vide à 50°C.

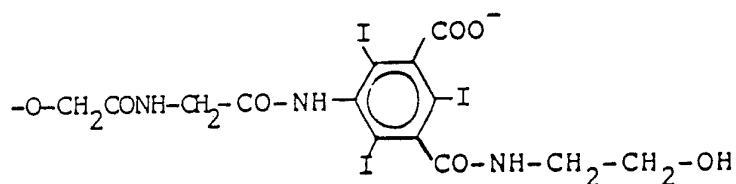
Le taux d'iode sur le polymère a été estimé
à 6,2%.

Une seconde fixation est conduite avec les
mêmes quantités de réactif pour aboutir à un taux
20 d'iode de 16%.

Une troisième fixation avec 1 eq de EEDQ et
0,9 eq d'amine par rapport au carboxyméthyl-dextrane de
départ permet d'amener le taux d'iode à 24%. Après
avoir été séché sous vide, le polymère est redissous
25 dans l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

1,5 g de carboxyméthyl-dextrane iodé sous
forme de sel de sodium sont obtenus avec une masse mo-
léculaire de 48000 (déterminé par GPC). Le polymère
obtenu présente des groupes greffés de formule

30



Exemple 2

1,5 g de carboxyméthyl-dextrane (précédemment obtenu dans l'exemple 1) à 3,50 meq/g de fonctions -COOH sous la forme acide sont dissous dans un mélange
5 DMAC (20ml)/H₂O (10 ml); 3,4 g de dicyclohexycarbodi-imide dissous dans 10 ml de DMAC sont ajoutés à la solution précédente.

Quand le mélange est homogène, 3,6 g d'amine iodée de formule VII et 0,55 ml de triéthylamine dissous dans 10 ml d'eau sont ajoutés progressivement. La
10 solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis filtrée pour éliminer l'amine et la dicyclohexylurée précipitées.

Le filtrat est évaporé à sec sous vide, repris à l'eau puis ultrafiltré et lyophilisé, (le sel de triéthylamine étant déplacé par de la soude).
15

On obtient 1,2 g de polymère, contenant 8% d'iode, avec une masse moléculaire de 48000 (déterminée par GPC).
20

Exemple 3

2 g de carboxyméthyl-dextrane (obtenu dans l'exemple 1) à 3,50 meq/g de fonctions -COONa dissous dans 5 ml d'eau et 1,5 g d'amine iodée de formule VII dissous dans 20 ml de soude 1N sont mélangés. Le pH du
25 milieu est porté à 3,00 par addition de HCl.

Après 10 minutes, 1,6 g de chlorure de 1-éthyl-3(3-diméthylaminopropyl)-carbodiimide sont ajoutés. Le pH est maintenu constant entre 4,5 et 5,0 pendant la première heure de réaction.

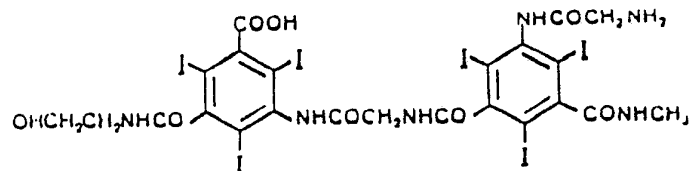
La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis elle est filtrée. Le filtrat est ultrafiltré et lyophilisé.
30

On obtient 1,9 g de polymère contenant 15% d'iode, avec une masse moléculaire de 54 000 (déterminée par GPC).

Exemple 4

Le mode opératoire est identique à l'exemple 3 mais l'amine utilisée est la suivante

5



10 (2,9 g sont mis en réaction).

On obtient 2,3 g de polymère iodé contenant 24,6% d'iode, avec une masse moléculaire de 62 000 (déterminée par GPC).

Exemple 5

15

On prépare un carboxyméthyl-dextrane comme à l'exemple 1 mais en utilisant comme polymère de départ du Dextran T18 (Pharmacia Fine Chemicals, Mw = 18 000, $M_{GPC} = 14\ 000$).

20

Le carboxyméthyl-dextrane est obtenu avec un degré de substitution de 70% et avec une masse moléculaire de 29 000 (déterminée par GPC).

25

2 g de carboxyméthyl-dextrane à 3,20 meq/g de fonctions $-COONa$ sont dissous dans 10 ml d'eau et le pH du milieu est porté à 2,50 par addition de HCl concentré. Par ailleurs, 2,4 g de N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine sont dissous dans 20 ml d'éthanol et ajoutés progressivement au milieu réactionnel, sous agitation de manière homogène.

30

Après 30 minutes, 5,9 g d'amine iodée de formule VII dissous dans 4,5 ml de soude 2M sont ajoutés au milieu réactionnel, le pH étant fixé à 8,50. Le mode opératoire est ensuite identique à l'exemple 1.

Le taux d'iode sur le polymère a été estimé à 6,2%.

Une seconde fixation (1,4 eq de EEDQ et 1,1 eq d'amine par rapport au carboxyméthyl-dextrane) permet d'obtenir un taux d'iode de 16%, une troisième fixation (1,3 eq de EEDQ et 1,0 eq d'amine par rapport au CMD) conduit à un taux d'iode de 24% sur le polymère.

Après avoir été séché sous vide, le polymère est redissous dans l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

1,9 g de carboxyméthyl-dextrane iodé sous forme de sel de sodium sont obtenus, avec une masse moléculaire de 32 000 (déterminée par GPC).

Exemple 6

On prépare un carboxyméthyl-dextrane comme à l'exemple 1 mais on utilise du Dextran T10 (Pharmacia Fine Chemicals, $M_w = 10\ 000$, $M_{GPC} = 7\ 400$).

Le carboxyméthyl-dextrane est obtenu avec un degré de substitution de 75% (3,5 meq/g) et avec une masse moléculaire de 15 000 (déterminée par GPC) alors que celle du dextrane de départ est de 7 400.

2 g de carboxyméthyl-dextrane à 3,35 meq/g de fonctions $-COONa$ sont dissous dans 10 ml d'eau et le pH du milieu est porté à 2,50 par addition de HCl concentré. Par ailleurs, 2,5 g de N-éthoxycarbonyl-2-éthoxy-1,2-dihydroquinoléine sont dissous dans 20 ml d'éthanol et ajoutés progressivement au milieu réactionnel, sous agitation de manière homogène.

Après 30 minutes, 4,6 g d'amine iodée de formule VII dissous dans 3,5 ml de soude 2M sont ajoutés au milieu réactionnel, le pH étant fixé à 8,50.

Le mode opératoire est ensuite identique à l'exemple 1.

Le taux d'iode sur le polymère est estimé à 13%.

17

Une seconde fixation (1,4 eq de EEDQ et 0,9 eq d'amine par rapport au carboxyméthyl-dextrane) permet d'obtenir un taux d'iode de 22%; une troisième fixation (1,0 eq de EEDQ et 1,0 eq d'amine par rapport
5 au carboxyméthyl-dextrane) conduit à un taux d'iode de 26% sur le polymère.

Après avoir été séché sous vide, le polymère est redissous dans l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

1,8 g de carboxyméthyl-dextrane iodé sous
10 forme de sel de sodium sont obtenus, avec une masse moléculaire de 15 000 (déterminée par GPC).

Exemple 7

0,25 g de carboxyméthyl-dextrane (obtenu dans l'exemple 1) à 3,50 meq/g de fonctions -COOH mises
15 sous la forme acide sont dissous dans 10 ml de diméthylformamide, puis sont ajoutés 3 ml d'hexaméthyl-disilazane. Le milieu réactionnel est porté à 100°C pendant 16 heures, puis celui-ci est évaporé et repris deux fois dans le DMF.

20 1,4 g d'amine iodée de formule VII sont alors ajoutés, le chauffage est porté à 50°C pendant 6 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué dans 100 ml d'eau. Après 1 heure, celui-ci est concentré puis précipité dans le méthanol.

25 Après avoir été séché sous vide, le polymère est redissous dans l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

On obtient 0,2 g de carboxyméthyl-dextrane iodé sous forme de sel de sodium avec un taux d'iode de 19,8 % et une masse moléculaire de 48 000 (déterminée par GPC).
30

Exemple 8

2 g de carboxyméthyl-dextrane à 3,20 meq/g de fonctions -COONa (obtenu à partir de dextrane de Mw 40 000) sont dissous dans 10 ml d'eau, le pH du milieu

est porté à 2,50 par addition de HCl concentré. Par ailleurs, 2 équivalents de N-éthoxycarbonyl-2 éthoxy 1-2-dihydroquinoléine et 1,5 eq d'amine iodée de formule VII sont ajoutés selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1.

Une deuxième fixation est conduite avec 1,5 eq d'EEDQ et 1,5 eq d'amine par rapport au carboxyméthyl-dextrane de départ.

On obtient 1,5 g de polymère iodé contenant 35% d'iode, avec une masse moléculaire de 50 000.

Exemple 9

3 g de dextrane (Mw = 40 000, MGPC = 27 000) sont dissous dans 30 ml de DMSO, 7,2 g d'anhydride succinique dans 35 ml de DMSO sont ajoutés à la solution précédente ainsi que 1,8 g de 4-diméthylamino-pyridine sous forme solide. La solution est agitée pendant 4 heures à 45°C. Le milieu réactionnel est précipité dans du méthanol. Après séchage, il est redissous dans de l'eau puis ultrafiltré et lyophilisé. 3 g de polymère sont obtenus avec un taux de substitution de 131%.

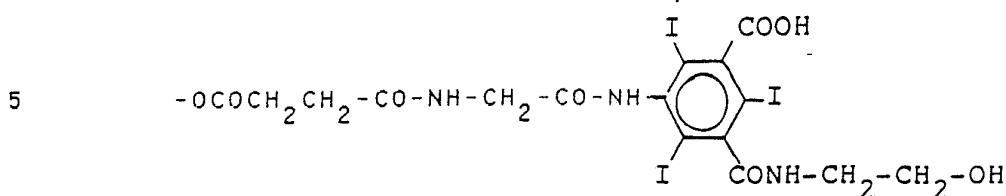
1 g du polymère précédemment obtenu à 4,87 meq/g de fonctions acides est dissous dans 20 ml de DMSO avec 1,6 g de carbonyldiimidazole.

La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. Puis 6 g d'amine iodée de formule VII dissous dans 4,5 ml de soude 2M sont ajoutés; l'agitation est laissée pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est précipité dans du méthanol. Après séchage, le produit est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

Le polymère obtenu possède un taux d'iode de 20%.

19

Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



Exemple 10

10 2 g de Dextran T 40 (Pharmacia Fine Chemicals, $M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$) sont dissous dans 10 ml de DMSO anhydre par un léger chauffage à 40°C.

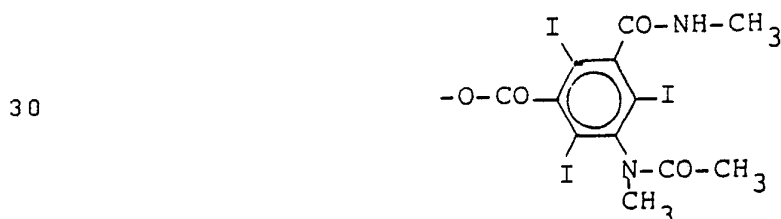
2,8 g de tertbutylate de potassium dissous dans 10 ml de DMSO sont ajoutés et la solution est maintenue sous agitation à 40°C pendant une heure.

15 8 g de chlorure de l'acide 2,4,6-triiodo-3-N-méthylacétamido-5-N-méthylcarbamoyl benzoïque dissous dans 20 ml de DMSO sont alors introduits et la température est portée à 60°C pendant 5 heures.

20 Le polymère est alors précipité dans 150 ml de méthanol; après séchage, il est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

On obtient 1,65 g de polymère ayant un taux d'iode de 13,6 %; et une masse moléculaire de 16 500 (déterminée par GPC).

25 Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



Exemple 11

2 g de dextrane ($M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$)

20

sont dissous dans 10 ml de DMSO anhydre à 40°C; 1,4 g de tertbutylate de potassium dissous dans 5 ml de DMSO sont ajoutés et la solution est maintenue sous agitation à 40°C pendant une heure. 9,6 g du chlorure d'acide utilisé à l'exemple 10 dissous dans 25 ml de DMSO sont alors introduits et la température est portée à 60°C pendant 5 heures. Le traitement est ensuite identique à l'exemple 10.

Le taux d'iode présent sur le polymère est égal à 10,0%; la masse moléculaire du polymère est de 16 000.

Une seconde fixation est conduite sur le dérivé obtenu avec 1 eq de base et 1 eq de chlorure d'acide par rapport au dextrane de départ. On obtient 1,5 g de polymère contenant 16,5 % d'iode avec une masse moléculaire de 14 000.

Exemple 12

2,5 g de dextrane (Dextran T80, Pharmacia Fine Chemicals, Mw = 80 700, $M_{GPC} = 48\ 000$) sont dissous dans 15 ml de DMSO anhydre à 40°C;

0,75 g d'hydrure de sodium dispersé à 50% dans de l'huile sont ajoutés et la solution est maintenue sous agitation à 40°C pendant 90 minutes. 11,7 g de chlorure d'acide utilisé à l'exemple 10 dissous dans 20 ml de DMSO sont alors introduits et la température est portée à 60°C pendant 5 heures.

Le polymère est précipité dans 150 ml de méthanol; après séchage, il est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

On obtient 2,2 g de polymère contenant 11,7 % d'iode avec une masse moléculaire de 28.000 (déterminé par GPC).

Exemple 13

2,5 g de dextrane (Dextran T18, Pharmacia

21

Fine Chemicals, $M_w = 18\ 000$, $M_{GPC} = 14\ 000$) sont dissous dans 20 ml de DMSO anhydre, à 40°C.

0,75 g d'hydrure de sodium dispersé à 50% dans de l'huile sont ajoutés et la solution est maintenue sous agitation à 40°C pendant 1 heure. 11,7 g de chlorure d'acide utilisé à l'exemple 10 dissous dans 25 ml de DMSO sont introduits et la température est portée à 60°C pendant 6 heures.

Après traitement, le taux d'iode présent sur le polymère est égal à 10,0%, la masse moléculaire du polymère est de 13 000.

Une seconde fixation est conduite sur le dérivé obtenu avec 1 eq de base.

On obtient 2 g de polymère contenant 13% d'iode, avec une masse moléculaire de 11 000.

Exemple 14

4 g de dextrane (Dextran T 40, Pharmacia fine Chemicals, $M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$) sont mis en solution dans 60 ml de pyridine et la température du milieu est portée à 70°C. 5,66 g de chlorure de mésyle sont ajoutés lentement au milieu réactionnel, puis environ 50 ml de pyridine, la température est portée à 100°C.

Après 2 heures 30 de réaction, la solution est précipitée dans 400 ml de méthanol. Le produit est filtré puis séché sous vide à 50°C.

On obtient 3,7 g de polymère avec un taux de substitution de 18% en motifs mésylate (%S = 3,25).

1 g du mésylate précédemment obtenu à 1,02 meq/g de groupes mésyle est dissous dans 20 ml d'eau.

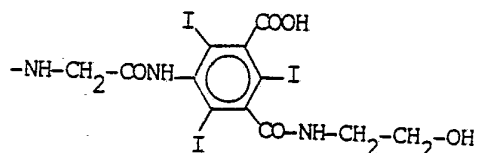
5 g d'amine de formule amine iodée ((2,4,6-triiodo-3-carboxy-5-N-hydroxyéthylcarbamoylephényl)-carbamoyleméthylamine) dissous dans 3,8 ml de soude 2M sont ajoutés à pH = 9,60. La température est portée à

22

65°C pendant 6 heures puis le milieu réactionnel est laissé 12 heures à température ambiante.

La solution est précipitée dans 100 ml de méthanol; après filtration et séchage sous vide, le produit est redissous dans de l'eau puis ultrafiltré et lyophilisé.

On obtient 0,6 g de polymère contenant 2% d'iode avec une masse moléculaire de 24 000. Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



15 Exemple 15

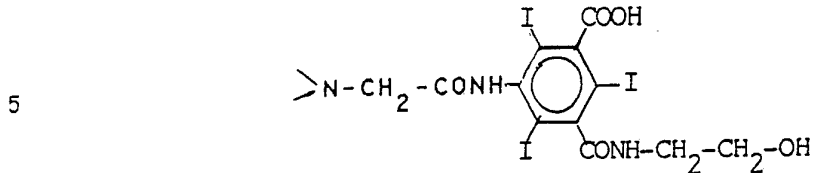
1 g de dextrane (Dextran T10, Mw = 10 000, M_{GPC} = 7 400) est dissous dans 20 ml d'une solution d'acétate de sodium 0,1 M avec 62 ml d'une solution de periodate de sodium 0,05 M, sous agitation. Après 40 minutes de réaction, 0,51 g de nitrate de plomb est ajouté; la solution est alors filtrée sur büchner.

2,1 g d'amine iodée ((2,4,6-triiodo-3-carboxy-5-N-hydroxyéthylcarbamoylphényl)carbamoylméthylamine) sont préalablement dissous dans une solution de soude 2N. Celle-ci est alors ajoutée progressivement au filtrat, le pH étant maintenu aux environs de 7,70. La solution est agitée pendant 16 heures à température ambiante. 0,25 g de borohydrure de sodium dissous dans 2 ml de soude 0,1N est alors ajouté; après deux heures, le pH est ramené au voisinage de la neutralité par addition d'acide chlorhydrique puis la solution est ultrafiltrée et lyophilisée.

On obtient 1,9g de polymère avec un taux d'iode de 24,2% et une masse moléculaire M_{GPC} de 7 000.

23

Le polymère obtenu présente des groupes greffés de structure



Exemple 16

Le mode opératoire est identique à l'exemple
10 15 mais le dextrane de départ est du Dextran T18 (Mw =
18 000, $M_{\text{GPC}} = 14\ 000$). Le taux d'iode sur le polymère
est de 23%, avec une masse moléculaire M_{GPC} de 17 000.

Exemple 17

Le mode opératoire est identique à l'exemple
15 15 mais le dextrane de départ est du Dextran T40 (Mw =
40 000, $M_{\text{GPC}} = 27\ 000$). Le taux d'iode sur le polymère
est de 24,9%, avec une masse moléculaire de 26 000.

Exemple 18

1,5 g de dextrane (Dextran T18, Mw = 18 000,
20 $M_{\text{GPC}} = 14\ 000$) sont dissous dans 30 ml d'une solution
d'acétate de sodium 0,1 M avec 133 ml d'une solution
de periodate de sodium 0,05 M. Après une heure de
réaction, 1,15 g de nitrate de plomb sont ajoutés, ; la
solution est alors filtrée sur büchner.

25 4,75 g de la même amine qu'à l'exemple 15
sont préalablement dissous dans une solution de soude
2N. Celle-ci est alors ajoutée progressivement au fil-
trat, le pH étant maintenu aux environs de 8,00. La
solution est agitée pendant 18 heures à température
30 ambiante. 0,4 g de borohydrure de sodium dissous dans
de la soude est agitée; après deux heures, le pH est
ramené à la neutralité puis la solution est ultrafil-
trée et lyophilisée.

On obtient 1,1 g de polymère avec un taux

d'iode de 29,4% et une masse moléculaire M_{GPC} de 17 000.

Exemple 19

2,5 g de dextrane ($M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} =$
5 27 000) sont dissous dans 5 ml d'une solution à 25% de
tétrafluoroborate de zinc et 3,5 ml d'eau. 17 ml
d'épichlorhydrine sont ajoutés au milieu réactionnel.
Le mélange est agité à 80°C pendant 4 heures. La
solution est ensuite précipitée dans 200 ml de
10 méthanol. Le polymère obtenu est séché sous vide.

On obtient 2,4 g de polymère avec un taux de
substitution de 12,6% en sites chlorés ($\%Cl = 2,57$) et
une masse moléculaire de 25 000.

Le polymère précédemment obtenu est dissous
15 dans 7 ml d'ammoniaque et 7 ml d'eau. Le milieu réac-
tionnel est agité à 40°C pendant 24 heures. La solu-
tion est alors précipitée dans 200 ml de méthanol,
puis filtrée; le polymère obtenu est ensuite séché
sous vide.

20 On obtient 2,3 g de polymère avec un taux de
substitution de 12,8% en sites aminés ($\%N = 1,03$) et
une masse moléculaire de 20.000.

2,2 g de polymère à 0,74 meq/g de fonctions
amines et 0,17 ml de triéthylamine sont dissous dans
25 un mélange DMF/H₂O (10 ml/9ml).

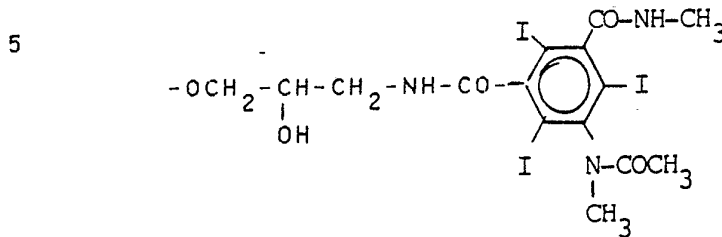
5,7 g de chlorure de l'acide 2,4,6-triiodo-
3-N-méthylacétamido-5-N-méthylcarbamoylebenzoïque dis-
sous dans 33 ml de DMF sont ajoutés progressivement au
milieu réactionnel et la température est portée à 60°C
30 pendant 4 heures.

La solution est ensuite précipitée dans 200
ml de méthanol puis filtrée. Après avoir été séché
sous vide, le polymère obtenu est redissous dans de
l'eau, ultrafiltré puis lyophilisé.

On obtient 2,0 g de polymère contenant 8,1%

25

d'iode, avec une masse moléculaire $M_{GPC} = 20\ 000$. Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



Exemple 20

Le mode opératoire est identique à l'exemple 19 mais le dextrane de départ est du Dextran T80 ($M_w = 80\ 700$, $M_{GPC} = 48\ 000$). Le chloro-3 hydroxy-2-propyldextrane obtenu a un taux de substitution de 14,1% en sites chlorés ($\%Cl = 2,86$) et une masse moléculaire de 42 000.

L' amino-3 hydroxy-2 propyldextrane obtenu a un taux de substitution de 11,6% en sites aminés ($\%N = 0,93$) et une masse moléculaire de 30 000.

On obtient 2,0 g de polymère iodé contenant 5,8% d'iode et une masse moléculaire $M_{GPC} = 30\ 000$.

Exemple 21

Le mode opératoire est identique à l'exemple 19 mais le dextrane de départ est du Dextran T18 ($M_w = 18\ 000$, $M_{GPC} = 14\ 000$). Le chloro-3 hydroxy-2 propyldextrane obtenu a un taux de substitution de 16,4% en sites chlorés ($\%Cl = 3,29$) et une masse moléculaire de 16 000. L' amino-3 hydroxy-2 propyldextrane a un taux de substitution de 15,0 % en sites aminés ($\%N = 1,20$) et une masse moléculaire de 15 000.

On obtient 2,0 g de polymère iodé contenant 9,9% d'iode et une masse moléculaire $M_{GPC} = 15\ 000$.

Exemple 22

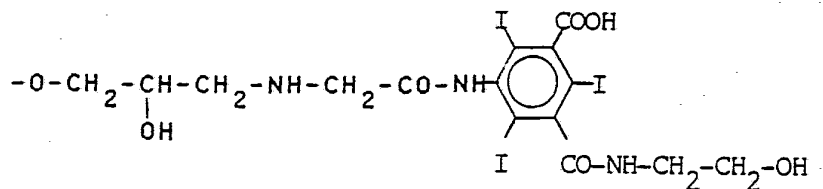
3,3 g de dextrane ($M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$) sont dissous dans 5 ml d'une solution à 25% de tétrafluoroborate de zinc et 3,3 ml d'eau. 17 ml d'épichlorhydrine sont ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange est agité à 80°C pendant 3 heures. La solution est ensuite précipitée dans 300 ml de méthanol. Le polymère obtenu est séché sous vide.

On obtient 3,1 g de polymère avec un taux de substitution de 7% en sites chlorés ($\%Cl = 1,44$) et une masse moléculaire de 24 000.

0,5 g du polymère précédemment obtenu est dissous dans un mélange DMAC/H₂O (7 ml/2 ml). 2,4 g d'amine iodée de formule VII, et 0,6 ml de triéthylamine dissous dans 6 ml DMAC/3 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel; la température est portée à 70°C pendant 4 heures.

La solution est alors précipitée dans 150 ml de méthanol puis filtrée; après séchage, le polymère est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

On obtient 0,30 de polymère contenant 8,8% d'iode, avec une masse moléculaire $M_{GPC} = 30\ 000$. Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



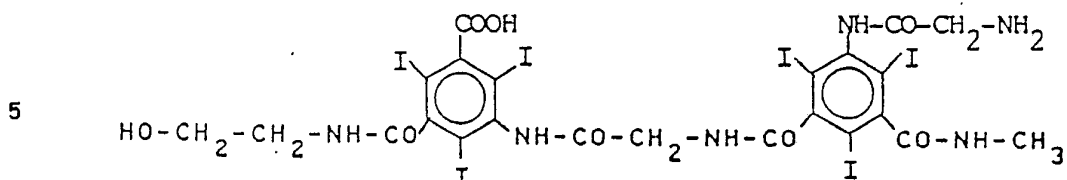
30

Exemple 23

0,3 g de chloro-3 hydroxy-2 propyldextrane ($\%Cl = 1,44$) obtenu comme à l'exemple 22 est dissous

27

dans 20 ml de DMAC. 2,8 g d'amine de formule



10 et 0,4 ml de triéthylamine dissous dans 10 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel, la température est portée à 60°C pendant 4 heures. La solution est alors précipitée dans 150 ml de méthanol puis filtrée après séchage, le polymère est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et lyophilisé.

15 On obtient 0,2 g de polymère contenant 8,4% d'acide, avec une masse moléculaire $M_{GPC} = 28\ 000$.

Exemple 24

20 5,0 g de dextrane ($M_w = 40\ 000$, $M_{GPC} = 27\ 000$) sont dissous dans 8 ml de tampon 0,5 M en CH_3COONa et 0,5 M en CH_3COOH , le milieu réactionnel est porté à 70°C. A des intervalles de temps réguliers ($t = 0$, $t = 2$ heures, $t = 4$ heures), sont ajoutés 0,55 ml d'une solution à 50% de tétrafluoroborate de zinc et 9 ml d'épichlorhydrine. Après la dernière addition, le

25 chauffage est poursuivi pendant 5 heures. La solution est ensuite précipitée dans 500 ml de méthanol. Le polymère obtenu est séché sous vide.

On obtient 4,7 g de polymère avec un taux de substitution de 27,0 % en sites chlorés ($\% Cl = 5,2$) et une masse moléculaire de 25000 (M_{GPC}).

30

Le polymère précédemment obtenu est dissous dans 20 ml d'une solution $NH_4OH\ 2M, NH_4Cl\ 2M$; la température est portée à 40°C. Le pH est ajusté à 9,50 par ajout d'ammoniac.

29

d'épichlorhydrine. Après la dernière addition, le chauffage est poursuivi pendant 5 heures. La solution est ensuite précipitée dans 500 ml de méthanol. Le polymère obtenu est séché sous vide.

5 On obtient 4,7 g de polymère avec un taux de substitution de 32,0 % en sites chlorés (% Cl = 6,0) et une masse moléculaire M_{GPC} de 25000.

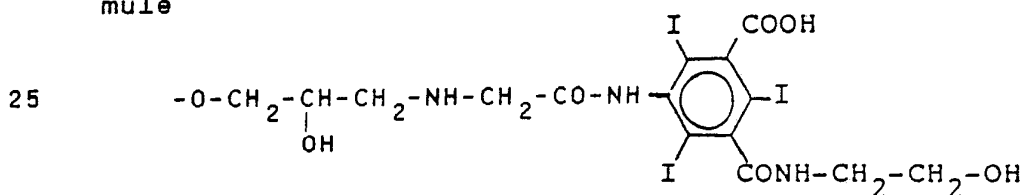
2 g du polymère précédemment obtenu est dissous dans 5 ml d'eau à température ambiante.

10 8 g d'amine iodée de formule VII dissoute dans la quantité stoéchiométrique de soude est additionnée goutte à goutte au milieu réactionnel, en vérifiant que le pH soit toujours supérieur à 9,5.

15 La température est portée à 60°C pendant 24 heures.

La solution est précipitée dans 300 ml de méthanol puis filtrée ; après séchage, le polymère est redissous dans de l'eau, ultrafiltré et précipité dans un mélange méthanol-isopropanol.

20 On obtient 1,5 g de polymère contenant 22,6% d'iode, avec une masse moléculaire $M_{GPC} = 30000$. Le polymère obtenu présente des groupes greffés de formule



solubilité : 32,5 g/100 ml soit 7,9 g I_2 /100 ml
osmolalité à 20°C : 474 mOsm/kg.

30 On donnera ci-après des résultats relatifs à l'hydrosolubilité des polymères ainsi préparés :

30

Tableau I

Solubilité dans l'eau

| 5 | Exemple | Solubilité % m/v | % iode en solution |
|----|---------|---------------------|-----------------------|
| | 5 | 32,6 | 7,8 |
| | 6 | 33,7 | 8,7 |
| 10 | 8 | 18,3 | 6,4 |
| | 10 | 21,8 | 2,9 |
| | 19 | 31,6 | 2,5 |
| | 20 | 8,10 | 0,47 |
| | 21 | 26,3 | 2,6 |

15

On donnera ci-après des résultats de l'étude pharmacologique

1) Etude pharmacocinétique

20

On a injecté à des lapins le polymère A obtenu à l'exemple 5 sous forme de solution à 8,64 gI/100 ml pendant 120 s et de l'Hexabrix (solution de sels de sodium et de méthylglucamine de l'acide ioxaglique) dilué à 8,64 gI/100 ml pendant 90s.

25

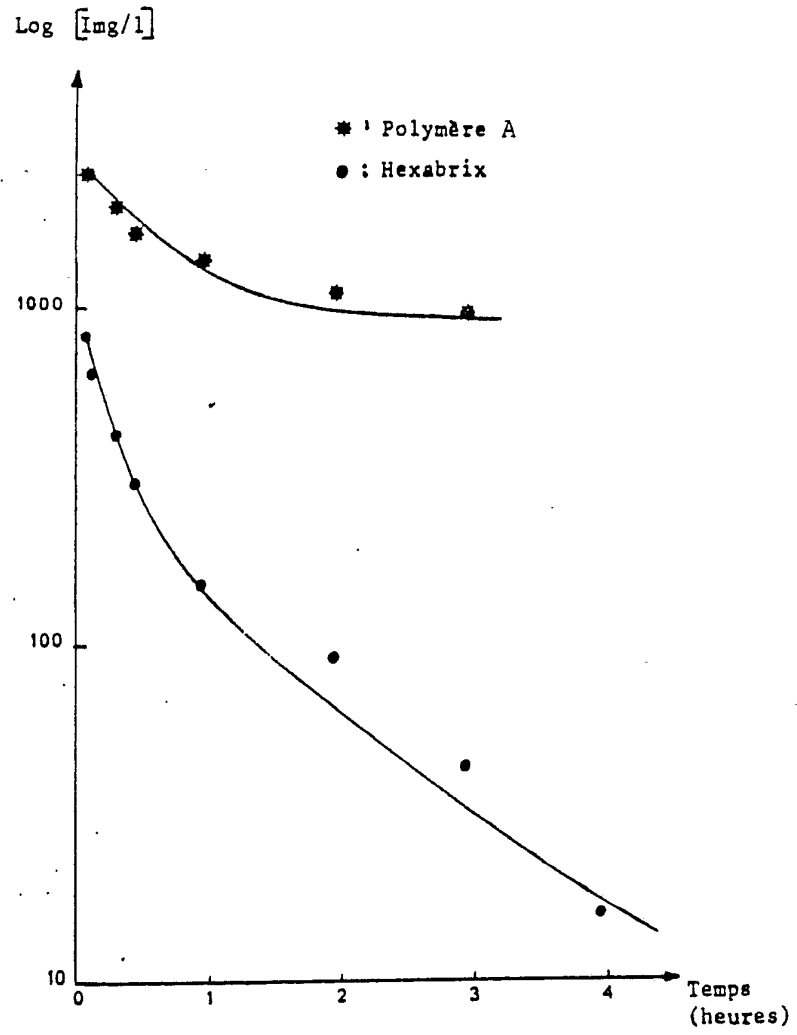
Les quantités injectées correspondent à 150 mgI/kg.

30

Les taux plasmatiques sont reportés sur le graphique I. Ils mettent en évidence la persistance d'un taux d'iode nettement plus important pour le polymère que pour l'Hexabrix.

2) Excrétion urinaire et biliaire

Les résultats comparés de l'excrétion urinaire avec ceux de l'Hexabrix sont donnés dans le tableau II suivant



Graphique 1

Pourcentages d'excrétions urinaire en fonction du temps chez le lapin.

Tableau II

| | Temps (min) | Hexabrix % dose excrétée | Polymère A % dose excrétée |
|--------------------|-------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Excrétion urinaire | 0 - 30 | 30,63 ± 6,99 | 9,91 ± 6,43 |
| | 30 - 120 | 45,76 ± 8,33 | 21,75 ± 7,40 |
| | 120 - 240 | 49,39 ± 12,25 | 30,24 ± 0,14 |

Le polymère A est excrété par voie urinaire. En revanche l'excrétion biliaire est pratiquement nulle.

3) Osmolarité

On sait que l'osmolarité est un paramètre critique du point de vue des effets secondaires.

On donnera ci-après des résultats relatifs des polymères ainsi préparés.

| Exemple | Osmolarité mOsm/kg (20°C) |
|---------|---------------------------|
| 5 | 489 |
| 6 | 559 |
| 10 | 43 |
| | (+ NaCl 497) |
| 19 | 183 |
| 20 | 60 |
| 21 | 106 (37°C) |

Ces résultats mettent en évidence des valeurs d'osmolarité acceptables et même plus faible que

pour le plasma dans le cas de polymères à pont ester ou à pont dérivant de l'épichlorhydrine.

La présente invention a également pour objet des produits de contraste qui comprennent au moins un polymère iodé tel que défini précédemment.

Ces produits de contraste sont utilisables chez l'homme et les animaux à des fins radiologiques.

La forme pharmaceutique préférée des produits de contraste selon l'invention est constituée par des solutions aqueuses des polymères.

On donnera ci-après un exemple de produit de contraste selon la présente invention

| | | |
|----|---------------------------------|--------|
| | Produit de contraste | |
| | Polymère de l'exemple 10 | 20 g |
| 15 | Eau pour préparation injectable | |
| | Q.S.P. | 100 ml |

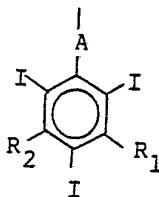
D'une manière générale les produits de contraste selon l'invention peuvent être administrés par toutes les voies classiquement utilisées pour les produits de contraste et en particulier par voie parentérale (voie intraveineuse, intra-artérielle, intra ou péri-lymphatique, voie sous-arachnoïdienne (myélographie)) et par voie orale.

Les produits de contraste selon la présente invention peuvent être utilisés en particulier en angiographie. On peut généralement les injecter chez l'homme à des doses d'iodes de 30 à 500 mgI/kg.

REVENDICATIONS

1. Polymères iodés caractérisés en ce qu'ils comprennent un squelette constitué par un dextrane sur lequel sont greffés des groupes de formule

5



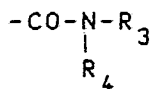
10

dans laquelle

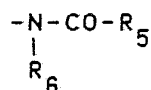
A est un groupe formant un pont entre la chaîne du dextrane et le noyau benzénique,

R₁ est un groupe choisi parmi le groupe COOH, le groupe COOH salifié par une base pharmaceutiquement acceptable et les groupes de formule

15



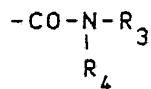
et



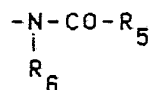
, et

20

R₂ est un groupe choisi parmi les groupes de formule



et



25

formules dans lesquelles

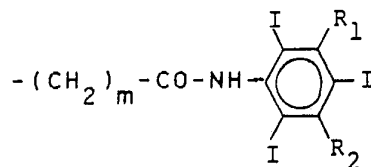
R₃ et R₅ sont choisis parmi les groupes alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, polyhydroxyalkyle en C₁ à C₆, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) et alkoxy (C₁-C₆) hydroxyalkyle (C₁-C₆),

30

R₄ et R₆ sont choisis parmi un atome d'hydrogène et les groupes alkyle en C₁ à C₆, hydroxyalkyle en C₁ à C₆, polyhydroxyalkyle en C₁ à C₆, alkoxy (C₁-C₆) alkyle (C₁-C₆) et alkoxy (C₁-C₆) hydroxyalkyle (C₁-C₆),

35

R_3 pouvant être en outre un groupe de formule

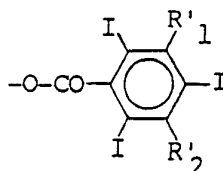


m étant un entier de 1 à 6 et

R_1 et R_2 ayant la signification donnée précédemment.

2. Polymère selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des groupes de formule

10



dans laquelle

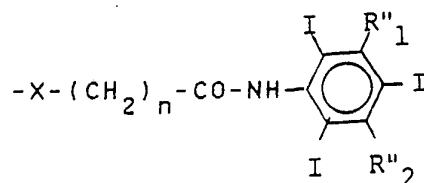
R'_1 et R'_2 sont des groupes choisis parmi un groupe de formule $-CO-N-R_3$ et un groupe de formule $-N-COR_5$

20

R_3 , R_4 , R_5 et R_6 ayant la signification donnée à la revendication 1.

3. Polymère selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des groupes de formule

25



dans laquelle n est un entier de 1 à 5

R''_1 est un groupe $-COOH$, un groupe $COOH$ salifié par une base pharmaceutiquement acceptable

ou un groupe $-CO-N-R_3$

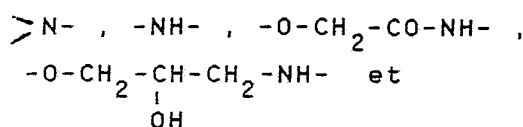
35

36

R''₂ est un groupe $\begin{matrix} -\text{CO}-\text{N}-\text{R}_5 \\ | \\ \text{R}_6 \end{matrix}$

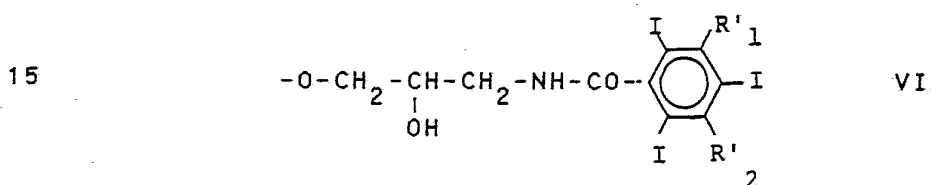
ou un groupe $\begin{matrix} -\text{N}-\text{COR}_5 \\ | \\ \text{R}_5 \end{matrix}$

5 R₃, R₄, R₅ et R₆ ayant la signification donnée,
X est un groupe choisi parmi



10 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-$

4. Polymère selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend des groupes de formule

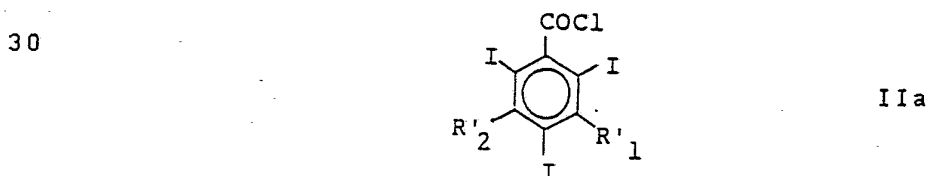


dans laquelle

20 R'₁, et R'₂ sont des groupes choisis parmi un groupe de formule $\begin{matrix} -\text{CO}-\text{N}-\text{R}_3 \\ | \\ \text{R}_4 \end{matrix}$ et un groupe de formule $\begin{matrix} -\text{N}-\text{COR}_5 \\ | \\ \text{R}_6 \end{matrix}$

R₃, R₄, R₅ et R₆ ayant la signification donnée dans la revendication 1.

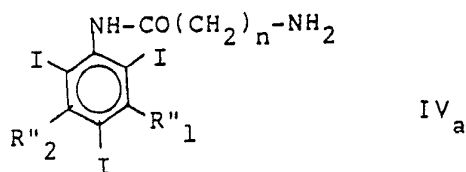
25 5. Procédé de préparation d'un polymère selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir sur un dextrane un chlorure d'acide de formule



R'₁ et R'₂ ayant la signification donnée à la revendication 2.

37

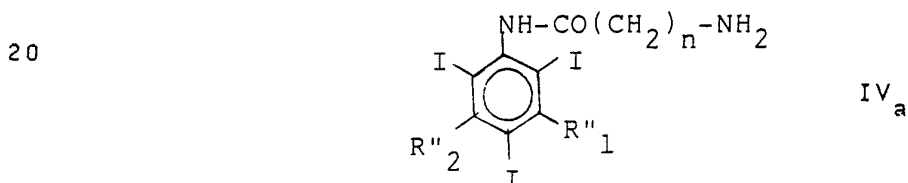
6. Procédé de préparation d'un polymère selon la revendication 3 dans lequel X est un groupe >N-, caractérisé en ce que l'on fait réagir le périodate de sodium sur un dextrane puis on fait réagir sur le dialdéhydodextrane obtenu une amine de formule



10

dans laquelle n, R''₁ et R''₂ ont la signification donnée à la revendication 3.

7. Procédé de préparation d'un polymère selon la revendication 3, dans lequel X est un groupe -NH-, caractérisé en ce que l'on fait réagir le chlorure de mésyle sur un dextrane, puis on fait réagir sur le polymère obtenu une amine de formule



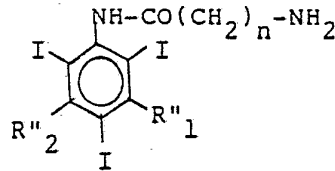
20

dans laquelle n, R''₁ et R''₂ ont la signification donnée à la revendication 3.

8. Procédé de préparation d'un polymère selon la revendication 3, dans lequel X est un groupe -OCH₂-CO-NH-, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'acide monochloroacétique en milieu alcalin sur un dextrane puis l'on fait réagir sur le carboxyméthyl-dextrane obtenu une amine de formule

30

5



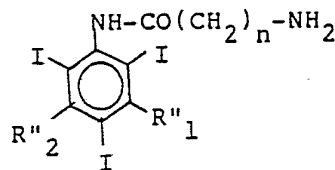
IV_a

dans laquelle n, R''₁ et R''₂ ont la signification donnée à la revendication 3.

9. Procédé de préparation d'un polymère
 10 selon la revendication 3, dans lequel X est un groupe
 $-O-CH_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-CH_2-NH-$, caractérisé en ce que l'on fait

réagir l'épichlorhydrine en milieu alcalin ou l'épi-
 chlorhydrine en présence de $Zn(BF_4)_2$ sur un dextrane,
 15 puis l'on fait réagir sur le polymère obtenu une amine
 de formule

20

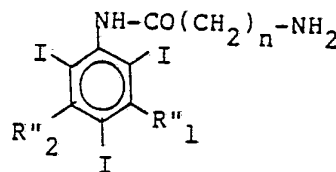


IV_a

dans laquelle n, R''₁ et R''₂ ont la signification donnée à la revendication 3.

10. Procédé de préparation d'un polymère
 25 selon la revendication 3, dans lequel X est un groupe
 $-O-CO-CH_2-CH_2-CO-NH-$, caractérisé en ce que l'on fait
 réagir l'anhydride succinique sur un dextrane, puis
 l'on fait réagir sur le polymère obtenu une amine de
 formule

30

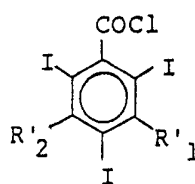


IV_a

39

dans laquelle n, R''₁ et R''₂ ont la signification donnée à la revendication 3.

11. Procédé de préparation d'un polymère selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on fait réagir l'épichlorhydrine en présence de Zn (BF₄)₂ sur le dextrane puis l'on fait réagir sur le polymère l'ammoniaque puis un chlorure d'acide de formule



IIa

R'₁ et R'₂ ayant la signification donnée à la revendication 4.

12. Produit de contraste pour la radiographie, caractérisé en ce qu'il contient un polymère selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

13. Produit de contraste selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'il est constitué par une solution aqueuse du polymère.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 88/00077

| | | | | |
|---|---|-------------------------------------|--|---|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶ | | | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | | | |
| Int Cl ⁴ : c 08 B 37/02, A 61 K 49/04 | | | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | | | |
| Minimum Documentation Searched ⁷ | | | | |
| Classification System | Classification Symbols | | | |
| Int Cl ⁴ | C 08 B, A 61 K | | | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸ | | | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ | | | | |
| Category * | Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹² | Relevant to Claim No. ¹³ | | |
| A | Chemical Abstracts, vol. 75, 1971, (Columbus, Ohio, US), see page 238, abstract no 67490b, & SU, A, 299226 (MOSCOW SCIENTIFIC-RESEARCH ROENTGEN- RADIOLOGICAL INSTITUT) 26 March 1971 | | | |
| X | -- US, A, 2811516 (L.J.NOVAK) 29 October 1957, see column 3, lines 20-23; claims | 1 | | |
| A | -- FR, A, 2362117 (MALLINCKRODT) 17 March 1978 ----- | | | |
| <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </td> </tr> </table> | | | <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
| <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | | |
| IV. CERTIFICATION | | | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | | | |
| 10 June 1988 (10-06-88) | 05 July 1988 (05-07-88) | | | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | | | |
| European Patent Office | | | | |

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 8800077

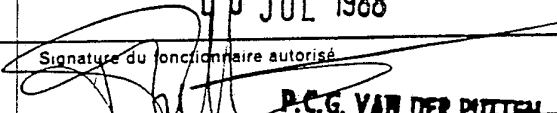
SA 20857

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 23/06/88. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US-A- 2811516 | | Aucun | |
| FR-A- 2362117 | 17-03-78 | BE-A- 857955 | 16-12-77 |
| | | NL-A- 7707421 | 21-02-78 |
| | | DE-A- 2732825 | 23-02-78 |
| | | US-A- 4125599 | 14-11-78 |
| | | GB-A- 1540335 | 07-02-79 |
| | | US-A- 4160015 | 03-07-79 |
| | | JP-A- 53025525 | 09-03-78 |
| | | SE-A- 7709328 | 20-02-78 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 88/00077

| I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷ | | |
|---|---|--|
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB | | |
| CIB ⁴ : C 08 B 37/02, A 61 K 49/04 | | |
| II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ | | |
| Documentation minimale consultée ⁸ | | |
| Système de classification | Symboles de classification | |
| CIB ⁴ | C 08 B, A 61 K | |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹ | | |
| | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰ | | |
| Catégorie * | Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹² | N° des revendications visées ¹³ |
| A | Chemical Abstracts, vol. 75, 1971, (Columbus, Ohio, US), voir page 238, abrégé no. 67490b, & SU, A, 299226 (MOSCOW SCIENTIFIC-RESEARCH ROENTGEN-RADIOLOGICAL INSTITUT) 26 mars 1971 -- | 1 |
| X | US, A, 2811516 (L.J. NOVAK) 29 octobre 1957, voir colonne 3, lignes 20-23; revendications -- | |
| A | FR, A, 2362117 (MALLINCKRODT) 17 mars 1978 ----- | |
| <p>* Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale | |
| 10 juin 1988 | 05 JUL 1988 | |
| Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS | Signature du fonctionnaire autorisé  P.C.G. VAN DER PUTTEN | |

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 8800077

SA 20857

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche international visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23/06/88

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US-A- 2811516 | | Aucun | |
| FR-A- 2362117 | 17-03-78 | BE-A- 857955 | 16-12-77 |
| | | NL-A- 7707421 | 21-02-78 |
| | | DE-A- 2732825 | 23-02-78 |
| | | US-A- 4125599 | 14-11-78 |
| | | GB-A- 1540335 | 07-02-79 |
| | | US-A- 4160015 | 03-07-79 |
| | | JP-A- 53025525 | 09-03-78 |
| | | SE-A- 7709328 | 20-02-78 |

EPO FORM 1047Z

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82