

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-13225

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES



SOLICITUD DE PA
INVENCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013225-00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:39:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

TITULO: DAA-PIRIDINA COMO LIGANDO DEL RECEPTOR PERIFÉRICO DE
BENZODIAZEPINA PARA EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y PARA EL
TRATAMIENTO FARMACÉUTICO

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de febrero de 2011

P2011/000036

Car, Pte
06-03-2011

No En

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013225-00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:39:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000036

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.



SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/005651

Fecha Agosto 05, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/015387

Fecha Febrero 11, 2010



Título (54) DAA-PIRIDINA COMO LIGANDO DEL RECEPTOR PERIFÉRICO DE
BENZODIAZEPINA PARA EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y PARA EL
TRATAMIENTO FARMACÉUTICO

Clasificación Internacional (51) C07D 213/81, A61K 31/44, C07B 59/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Agosto 06, 2008

(31) Número de Solicitud

08161903.3



Comprobante de pago No. _____

Fecha febrero de 2011

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Exp. N° 09-57915

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

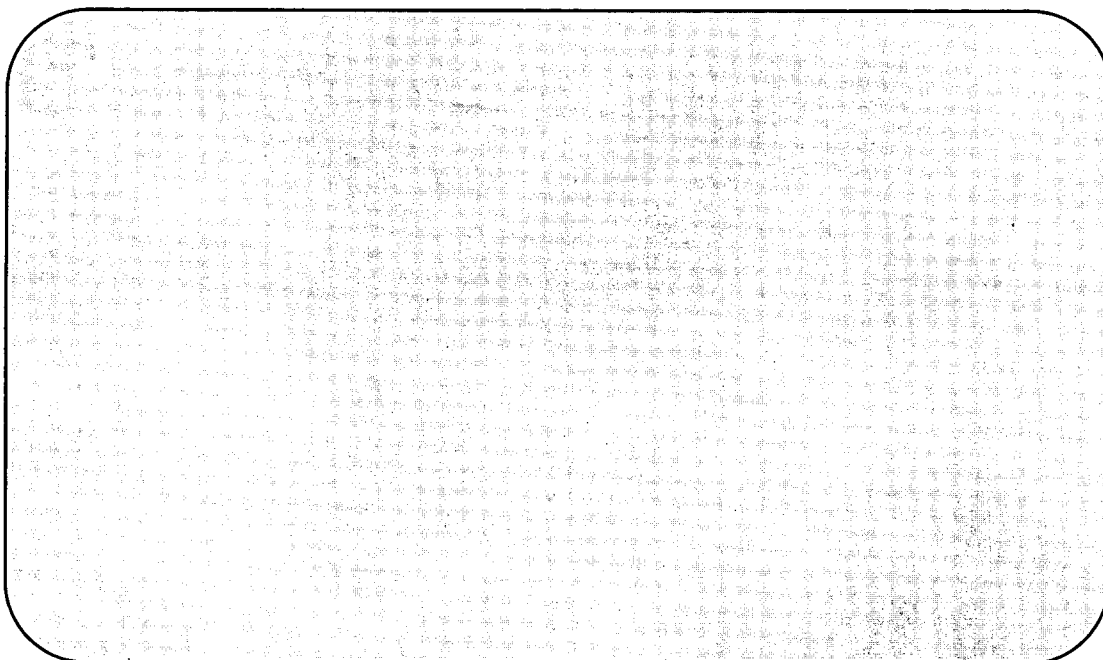
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

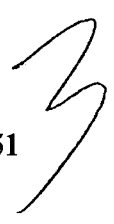
NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/005651



1. Lutz LEHMANN,
Rottscheidter Str. 32,
42329 Wuppertal,
Alemania
Nacionalidad: Alemana



2. Andrea THIELE,
Hörstenweg 46,
13125 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana



3. Tobias HEINRICH,
Holwedestr. 1,
13507 Berlin,
Alemania
Nacionalidad: Alemana



4. Sonja VOLLMER,
Karl-Marx-Strasse 54,
14352 Kleinmachnow,
Alemania
Nacionalidad; Alemana



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0010878

Bogotá D.C., Febrero 04 de 2011 - 16:15:20

RECIBIDO DE : OLARTERAISBECK

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	392360496	04/02/2011	571.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



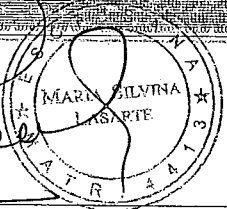
No. 11-013225- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:39:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 4 de 2011 - 16:15:20



N 007422051

CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
070312117346



13:51:46

\$20.00

12/03/2007

13:51:54

\$39.00

12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA
APOSILOTA
070312054713

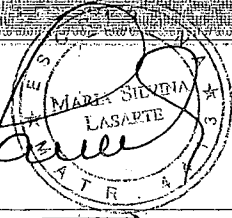


1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que-en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50



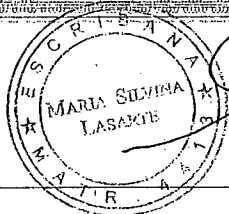
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscrita con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-



N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

[Handwritten signature]



N 007422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



9

L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070312117346/0**. La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

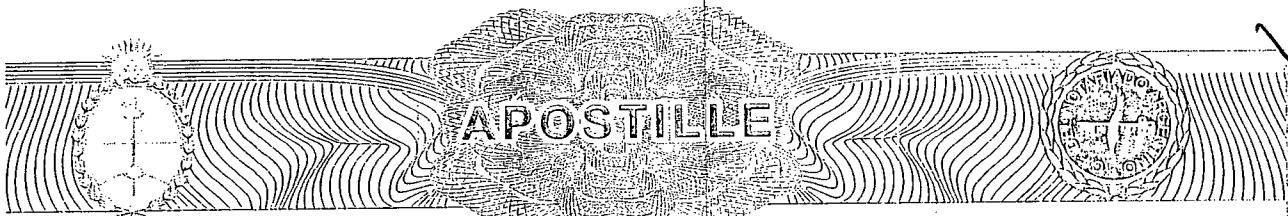


[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre
BA: 3031
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 February 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/015387 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 213/81 (2006.01) *C07B 59/00* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/005651
- (22) International Filing Date:
5 August 2009 (05.08.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
08161903.3 6 August 2008 (06.08.2008) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Rottscheldter Str. 32, 42329 Wuppertal (DE). **THIELE, Andrea** [DE/DE]; Hörstenweg 46, 13125 Berlin (DE). **HEINRICH, Tobias** [DE/DE]; Holwedestr. 1, 13507 Berlin (DE). **VOLLMER, Sonja** [DE/DE]; Karl-Marx-Strasse 54, 14352 Kleinmachnow (DE).
- (74) Common Representative: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** et al.; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: DAA-PYRIDINE AS PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR LIGAND FOR DIAGNOSTIC IMAGING AND PHARMACEUTICAL TREATMENT

(57) Abstract: This invention relates to novel compounds suitable for labelling or already labelled by ¹⁸F, methods of preparing such a compound, compositions comprising such compounds, kits comprising such compounds or compositions and uses of such compounds, compositions or kits for therapy and diagnostic imaging by positron emission tomography (PET).

WO 2010/015387 A1

DAA-PYRIDINE AS PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR LIGAND FOR DIAGNOSTIC IMAGING AND PHARMACEUTICAL TREATMENT

Field of Invention

This invention relates to novel compounds suitable for labelling or already
5 labelled by ^{18}F , methods of preparing such a compound, compositions
comprising such compounds, kits comprising such compounds or compositions
and uses of such compounds, compositions or kits for therapy and diagnostic
imaging by positron emission tomography (PET).

Background art

10 Molecular imaging has the potential to detect disease progression or therapeutic
effectiveness earlier than most conventional methods in the fields of oncology,
neurology and cardiology. Of the several promising molecular imaging
technologies having been developed such as optical imaging, MRI, SPECT and
PET, PET is of particular interest for drug development because of its high
15 sensitivity and ability to provide quantitative and kinetic data.

For example positron emitting isotopes include carbon, iodine, fluorine, nitrogen,
and oxygen. These isotopes can replace their non-radioactive counterparts in
target compounds to produce tracers that function biologically and are
chemically identical to the original molecules for PET imaging. Among these
20 isotopes ^{18}F is the most convenient labelling isotope due to its relatively long
half life (111 min) which permits the preparation of diagnostic tracers and
subsequent study of biochemical processes. In addition, its low β^+ energy (634
keV) is also advantageous.

The nucleophilic aromatic and aliphatic [^{18}F]-fluoro-fluorination reaction is of
25 great importance for [^{18}F]-fluoro-labelled radiopharmaceuticals which are used
as in vivo imaging agents targeting and visualizing diseases, e.g. solid tumours
or diseases of brain. A very important technical goal in using [^{18}F]-fluoro-labelled
radiopharmaceuticals is the quick preparation and administration of the



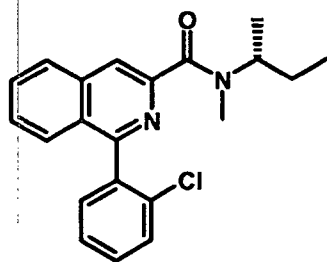
radioactive compound due to the fact that the ^{18}F isotopes have a half-life of about only 111 minutes.

A couple of methods are known to introduce F-18 to an aromatic ring (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50). One of the later discoveries is the replacement of an iodonium leaving group with [^{18}F]fluoride, compare e.g. WO2005061415(A1), WO2005097713(A1), WO2007010534(A2), WO2007073200(A1) and WO2007141529(A1).

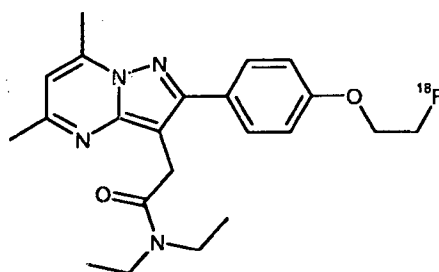
10 Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) is expressed in most organs and its expression is reported to be increased in activated microglia in the brain which are the smallest type of glial cells acting as the immune cells of the central nervous system (CNS). Microglia are related to other phagocytic cells including macrophages and dendritic cells. Microglia are thought to be highly mobile cells
15 that play numerous important roles in protecting the nervous system. They are also thought to play a role in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis and Amyotrophic lateral sclerosis. Microglia are responsible for producing an inflammatory reaction to insults (J. Neuroinflammation, 2004, Jul 30;1(1):14.).

20 It is an important goal for the design of a sufficient CNS-PET tracer that the pharmacokinetics in the brain is optimized. Thus, the PET ligand should enter the brain rapidly in sufficient amount. A high fraction of these molecules should then bind tightly to the target. Subsequently those molecules which have not bound should be eliminated from the surrounding area ("wash-out" from the
25 brain) in order to achieve an image with a high signal to background ratio.

The C-11 isotope labeled version of PK11195 (1a) has been widely used for the in vivo imaging of neuroinflammation and PBRs, but its signal in the brain was not high enough for stable quantitative analysis.

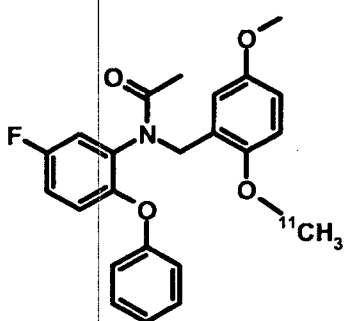


(1.1)

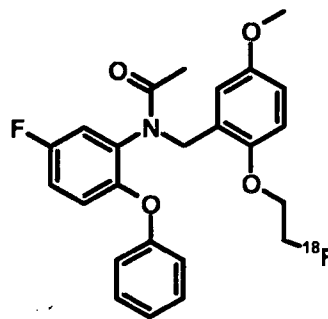


(1.2)

Furthermore, it has been shown that the development of superior positron-emitting ligands, like [^{18}F]DPA714 (1.2), [^{11}C]DAA1106 (2) (e.g. Eur J Pharmacol. 1999 Apr 29;371(2-3):197-204 and Life Sci. 1999;64(16):1455-64) and [^{18}F]fluoroethyl-DAA1106 (3) (e.g. J. Nucl. Med., (2006), 47, 43-50), for visualization of PBRs is possible: The compounds 2 and 3 have a higher binding affinity to PBR and a higher accumulation in the brain than [^{11}C]PK11195 (1.1a).



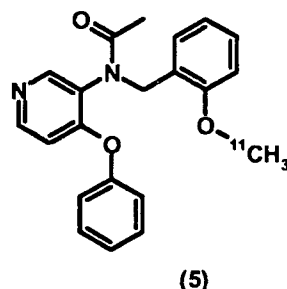
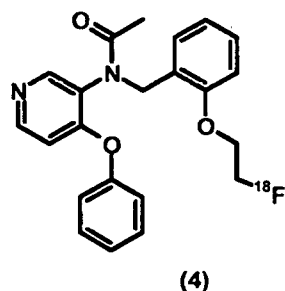
(2)



(3)

The non-radioactive version of compound 2 is claimed by the patent family related to WO99/006353, whereas the compound 3 is claimed by the patent family related to US 6,870,069.

Recently, new [F-18] and [C-11] labelled PBR ligands has been published, called [^{18}F]FEPPA, (4) and (5), respectively (Nuclear Medicine and Biology, 35, (2008), 305-314 and J. Med. Chem. (2008), 51, 17-30, respectively). "[^{18}F]FEPPA [compound 4] showed moderate brain uptake [standard uptake value (SUV) of 0.6 at 5 min] and a slow washout (SUV of 0.35 after 60 min)" (cited from Nuclear Medicine and Biology, 35, (2008)). Thus, compound 4 leads to an image with a relatively low to signal-to-noise ratio.



Derivatives of such kind have been also covered by patent application
5 WO2007/060157 and members of the corresponding patent family.

It would be desirable to have new F-18 labeled compounds and methods
available to image diseases which go along with increased level of PBR
receptor, especially to have imaging agents and methods available which are
10 easy to realize and which are able to image certain levels of PBR receptor with
a sufficient signal to background ratio. This task is solved with the following
invention (compare fig. 1):

- The present invention provides novel compounds of Formula I. If these
15 compounds of Formula I are not ^{18}F -labelled or ^{19}F -labelled, but instead
contain an appropriate leaving group, they are starting materials for the
synthesis of ^{18}F -labelled or ^{19}F -labelled compounds of Formula I. ^{19}F -
labelled compounds of Formula I are standard reference compounds (as
identification tool and for quality check) of the synthesis towards ^{18}F -
20 labelled compounds of Formula I. In the following compounds of Formula
I which contain an appropriate leaving group and do not contain ^{18}F or
 ^{19}F , are also referred to as "precursor compounds having formula I".
Moreover, those compounds of formula I that contain ^{19}F instead of an
appropriate leaving group are also referred to as " ^{19}F standard reference
25 compounds having formula I". Moreover, those compounds of Formula I
which contain ^{18}F and which do not contain an appropriate leaving group
are also referred to as " ^{18}F -labelled compounds of formula I".

- The invention further provides a method of imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a ^{18}F -labeled compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, ester, amide or prodrug thereof.
- 5 ▪ The invention provides also ^{18}F -labelled or ^{19}F -labelled compounds of Formula I for use as medicament.
- The present invention also provides diagnostic compositions comprising a radiolabeled compounds preferably ^{18}F -labelled compounds of Formula I, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 10 ▪ Another aspect of the invention is directed to the use of compounds of Formula I for the manufacture of a medicament, in particular of ^{18}F - or ^{19}F -labelled compounds of formula I.
- The invention also provides a process to synthesize ^{18}F -labelled compounds of Formula I from precursor compounds having formula I.
- 15 ▪ The invention also provides a process to synthesize ^{19}F -labelled compounds of Formula I from precursor compounds having formula I.
- The present invention provides novel compounds of Formula VI. These compounds serve as precursor compounds towards compounds of formula I by reacting compounds of Formula IV with compounds of Formula VI. Compounds of formula IV can be generated by ^{18}F - or ^{19}F -
20 fluorinating a compound of formula V.
- The invention also provides a process to synthesize ^{18}F -labelled compounds of formula I by reacting compounds of Formula IV with compounds of Formula VI. Compounds of formulae IV can be generated
25 by ^{18}F - or ^{19}F -fluorinating a compound of formula V.
- The invention also provides a kit for preparing a radiopharmaceutical preparation, said kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of
 - a precursor compound having formula I, or
 - 30 ○ compounds of Formula V and VI.

5 ▪ The present invention also provides a kit for imaging diseases. More specifically the compounds of this invention are useful for the imaging of CNS diseases including but not limited to inflammatory and autoimmune, allergic, infectious and toxin-triggered and ischemia-triggered diseases, pharmacologically triggered inflammation with pathophysiological relevance, neuroinflammatory, neurodegenerative diseases. In another embodiment the compounds of this invention are useful for the imaging of tissue, in particular tumors. Examples of inflammatory and autoimmune diseases are chronic inflammatory intestinal diseases (inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis), arthritis, atheroma, atherosclerosis, inflammatory cardiomyopathy, pemphigus, asthma, multiple sclerosis, diabetes, type I insulin-dependent diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, lupus diseases and other collagenoses, Graves' disease, Hashimoto's disease, "graft-versus-host disease" and transplant rejections. Examples of allergic, infectious and toxin-triggered and ischemia-triggered diseases are: sarcoidosis, asthma, hypersensitive pneumonitis, sepsis, septic shock, endotoxin shock, toxic shock syndrome, toxic liver failure, ARDS (acute respiratory distress syndrome), eclampsia, cachexia, acute viral infections (e.g., mononucleosis, fulminant hepatitis), and post-reperfusion organ damage. An example of a pharmacologically triggered inflammation with pathophysiological relevance is the "first dose response" after administration of anti-T-cell antibodies such as OKT3. An example of systemic inflammation reactions of an origin that is as yet unclear is eclampsia. Examples of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases that are associated with a PBR regulation are dementia, AIDS dementia, amyotrophic lateral sclerosis, encephalitis, neuropathic pain, Creutzfeldt-Jakob disease, Down's syndrome, diffuse Lewy body disease, Huntington's disease, leukoencephalopathy, encephalopathies, septic encephalopathy, hepatic encephalopathy, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Pick's disease, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, hippocampal sclerosis, neurocysticercosis, epilepsy, stroke, ischemia, brain tumors, depression, schizophrenia, drug abuse. The

10

15

20

25

30

invention, therefore, also relates to the use of imaging compounds for diagnosing these diseases as well as for stratification of therapy and therapy monitoring.

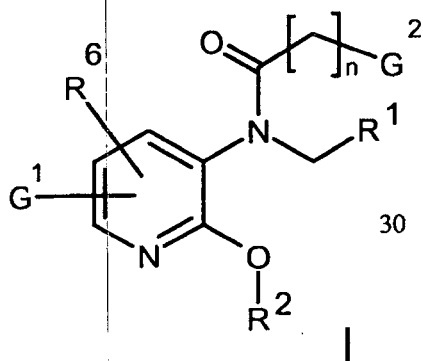
In a preferred embodiment compounds of this invention are useful for the imaging of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, dementia with Levy bodies, leukoencephalopathy, epilepsy, neuropathic pain, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's Disease, encephalopathies, brain tumors, depression, drug abuse, chronic inflammatory intestinal diseases, atheroma, atherosclerosis, arthritis, rheumatoid arthritis, pharmacologically triggered inflammation, systemic inflammation of unclear origin.

In a more preferred embodiment compounds of this invention are useful for the imaging of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's Disease, leukoencephalopathy, encephalopathies, epilepsy, brain tumors, drug abuse, chronic inflammatory intestinal diseases, atheroma, rheumatoid arthritis, pharmacologically triggered inflammation and systemic inflammation of unclear origin.

JP 2000-001476 describes similar compounds as disclosed here and their use for treatment of diseases.

Detailed Description of the Invention:

In a **first** aspect the present invention is directed to compounds of formula I



9

wherein

R^1 and R^2 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising (G^3)aryl, substituted (G^3)aryl, (G^3 -(C₁-C₈)alkyl)aryl, (G^3 -(C₁-C₈)alkoxy)aryl, (G^3 -(C₂-C₈)alkynyl)aryl, (G^3 -(C₂-C₈)alkenyl)aryl, substituted (G^3 -(C₁-C₈)alkyl)aryl, substituted (G^3 -(C₁-C₈)alkoxy)aryl, substituted (G^3 -(C₂-C₈)alkynyl)aryl and substituted (G^3 -(C₂-C₈)alkenyl)aryl;

G^1 , G^2 and G^3 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen and L, with the proviso that compounds of formula I contain exactly one L;

L is selected from the group comprising R^3 , [¹⁸F]fluoro and [¹⁹F]fluoro;

R^3 is a leaving group;

R^6 is selected from the group comprising hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

wherein n is an integer from 0 to 6, preferably 0 to 2, more preferably 0 to 1, even more preferably 1;

including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

In a preferred embodiment R^1 and R^2 in formula I are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising (G^3)phenyl, (G^3 -(C₁-C₅)alkyl)phenyl, (G^3 -(C₁-C₅)alkoxy)phenyl, (G^3 -(C₂-C₅)alkynyl)phenyl, (G^3 -(C₂-C₅)alkenyl)phenyl, substituted (G^3)phenyl,

substituted (G^3 -(C_1 - C_5)alkyl)phenyl, substituted (G^3 -(C_1 - C_5)alkoxy)phenyl, substituted (G^3 -(C_2 - C_5)alkynyl)phenyl and substituted (G^3 -(C_2 - C_5)alkenyl)phenyl;

5 in a more preferred embodiment R^1 and R^2 in formula I are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising (R^4)(R^5)(G^3)phenyl, (R^4)(R^5)(G^3 -(C_1 - C_4)alkyl)phenyl, (R^4)(R^5)(G^3 -(C_1 - C_4)alkoxy)phenyl, (R^4)(R^5)(G^3 -(C_2 - C_4)alkenyl)phenyl and (R^4)(R^5)(G^3 -(C_2 - C_4)alkynyl)phenyl,

10 in an even more preferred embodiment R^1 and R^2 in formula I are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising (R^4)(R^5)(G^3)phenyl, (R^4)(R^5)(G^3 -(C_2 - C_3)alkyl)phenyl and (R^4)(R^5)(G^3 -(C_2 - C_3)alkoxy)phenyl;

15 in the most preferred embodiment R^1 and R^2 in formula I are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising (R^4)(R^5)(G^3)phenyl and (R^4)(R^5)(G^3 -(C_2 - C_3)alkoxy)phenyl;

20 wherein R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C_1 - C_5)alkyl, (C_2 - C_5)alkynyl, (C_2 - C_5)alkenyl and (C_1 - C_5)alkoxy;

25 in a preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

30 in an even more preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, methyl, and methoxy;

26

in a preferred embodiment R^6 is selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

in a more preferred embodiment R^6 is selected from the group comprising hydrogen, fluoro chloro and methyl;

in an even more preferred embodiment R^6 is selected from the group comprising hydrogen and chloro;

in the most preferred embodiment R^6 is hydrogen;

in one embodiment L is [^{18}F]fluoro;

in one embodiment L is [^{19}F]fluoro;

in one embodiment L is R^3 ;

in a preferred embodiment R^3 is selected from the group comprising - $\text{I}^+(\text{aryl})(\text{X}^-)$, - $\text{I}^+(\text{heteroaryl})(\text{X}^-)$, nitro, - $\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{X}^-)$, halo, in particular chloro, bromo and iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, nona-fluorobutylsulfonyloxy, (4-bromo-phenyl)sulfonyloxy, (4-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (2-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (4-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-phenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*butyl-phenyl)sulfonyloxy, and (4-methoxy-phenyl)sulfonyloxy;

in a more preferred embodiment R^3 is selected from the group comprising nitro, - $\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{X}^-)$, halo, in particular chloro, bromo and iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, nona-fluorobutylsulfonyloxy, (4-bromo-phenyl)sulfonyloxy, (4-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (2-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (4-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-phenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*butyl-phenyl)sulfonyloxy, and (4-methoxy-phenyl)sulfonyloxy;

in an even more preferred embodiment R^3 is selected from the group comprising nitro, $-N^+(Me)_3(X^-)$, chloro, bromo, mesyloxy and tosyloxy;

5 wherein X^- is selected from the group comprising anion of an inorganic acid and anion of an organic acid;

in a preferred embodiment X^- is selected from the group comprising $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , iodide anion, bromide anion, chloride anion, perchlorate anion (ClO_4^-), and phosphate anion;

10 in an even more preferred embodiment X^- is selected from the group comprising $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, iodide anion, bromide anion and CF_3COO^- .

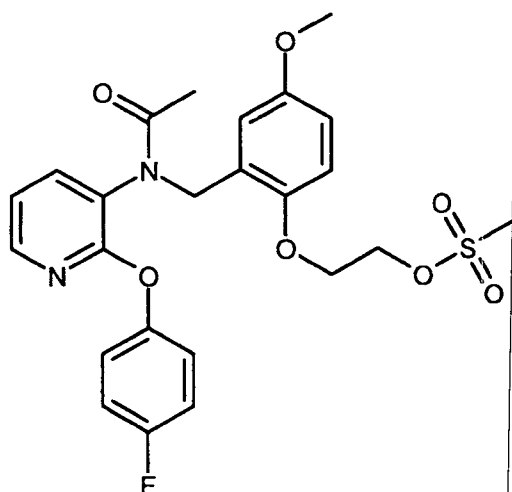
15 The term "anion of inorganic or organic acids" as employed herein refers to the corresponding base of mineral acids, including but not limited to: acids such as carbonic, nitric or sulphuric acid, hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrogen iodide, phosphoric acid, perchloric acid or to the corresponding base of appropriate organic acids which includes but not limited to: acids such as aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic and heterocyclic carboxylic and sulphonic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, fumaric, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonic acid and sulfanilic acid.

20 The term "corresponding base" as employed herein refers to an acid being dissociated after the proton is donated.

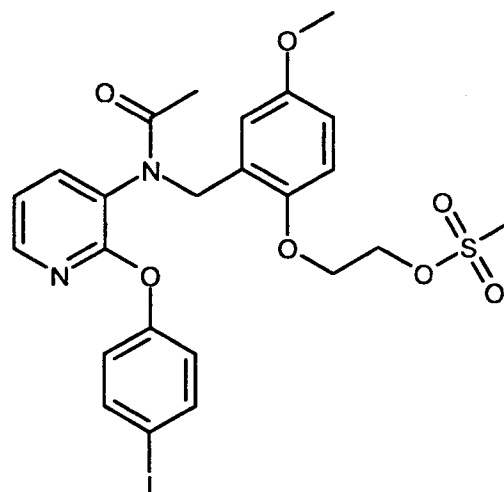
In one embodiment of general formula I, L is R^3 ; these are the aforementioned "precursor compounds".

30 Preferred "precursor compounds having formula I" are

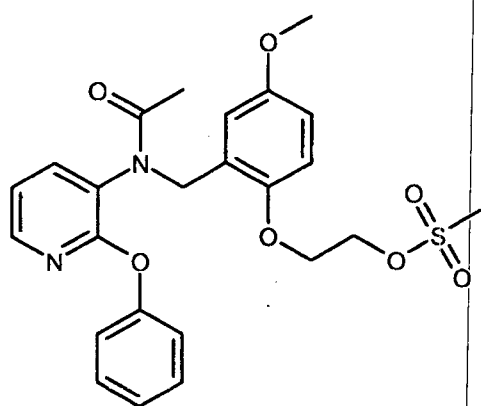
12



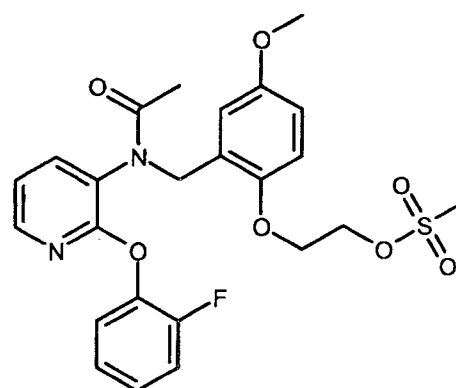
2-[2-({acetyl[2-(4-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]amino)methyl}-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate



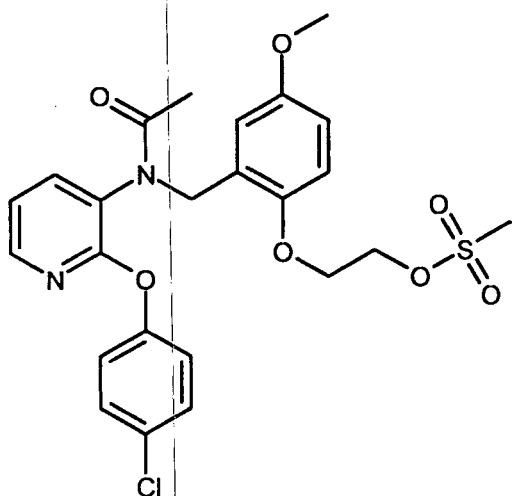
2-[2-({acetyl[2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]amino)methyl}-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate



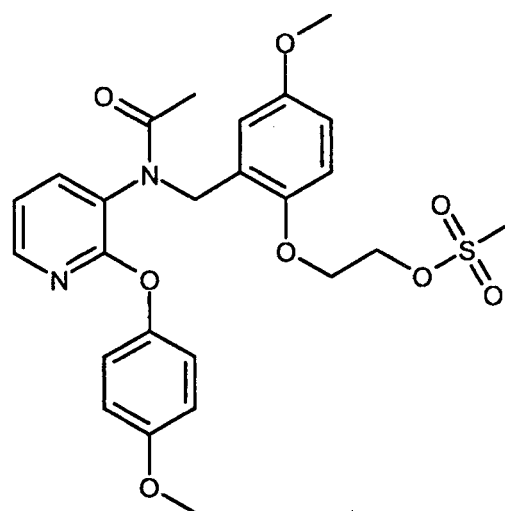
2-(2-([acetyl(2-phenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-
methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate



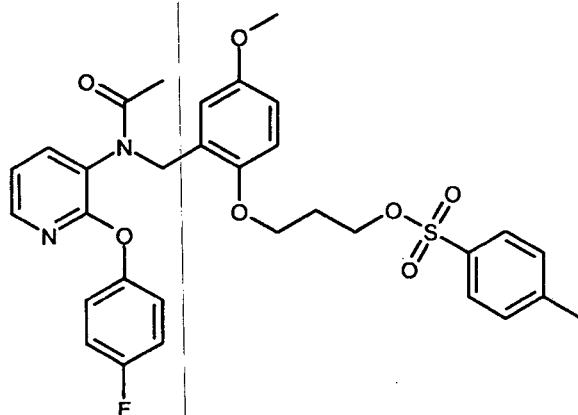
2-[2-({acetyl[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]amino)methyl}-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate



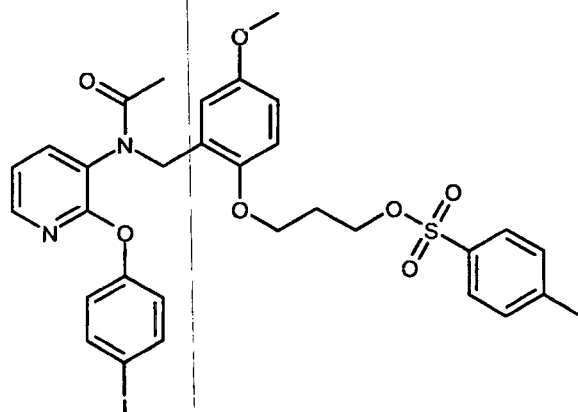
2-[2-({acetyl[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate



2-[2-({acetyl[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

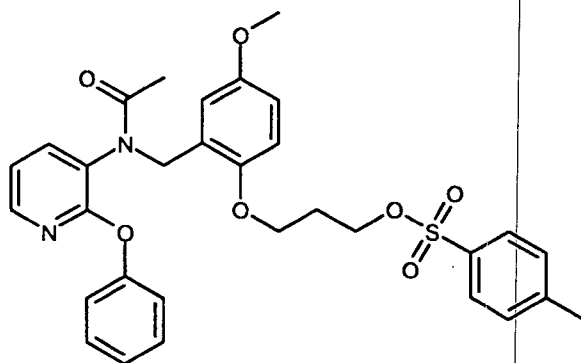


3-[2-({acetyl[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

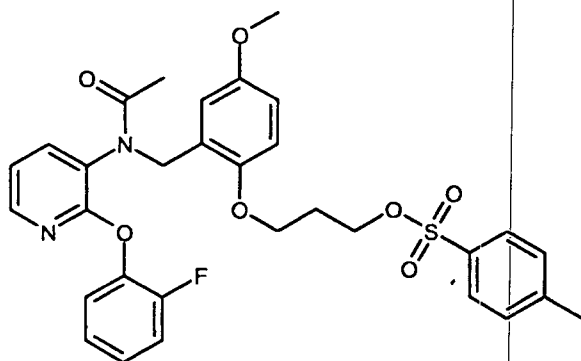


3-[2-({acetyl[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

8

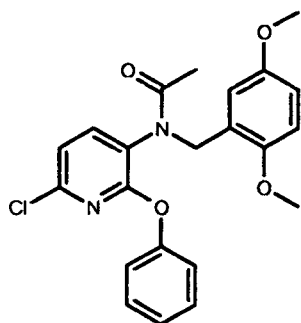


3-[2-({acetyl[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

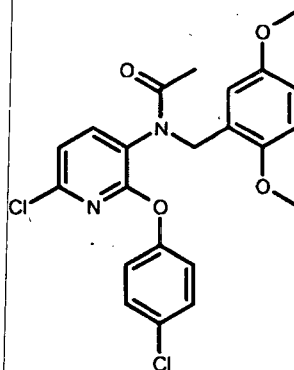


3-[2-({acetyl[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

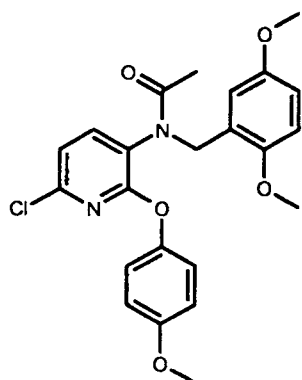
9



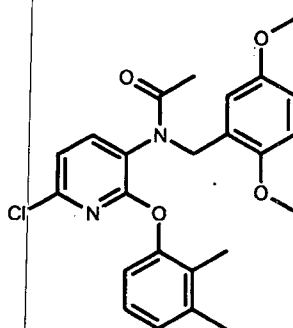
N-[6-chloro-2-phenoxypyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



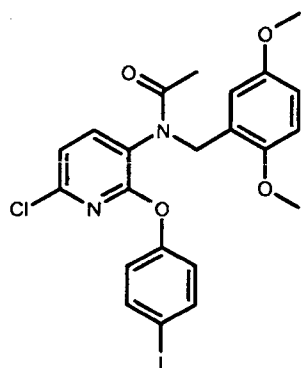
N-[6-chloro-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



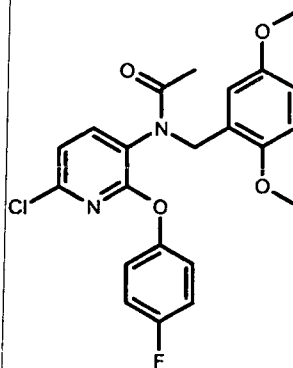
N-[6-chloro-2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



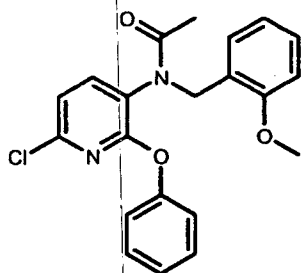
N-[6-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



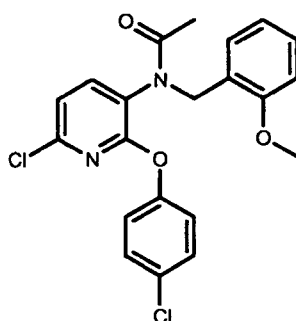
N-[6-chloro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



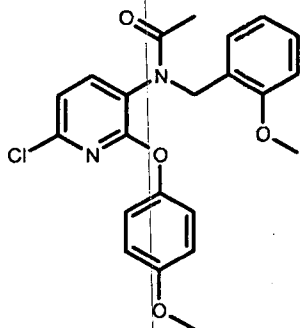
N-[6-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



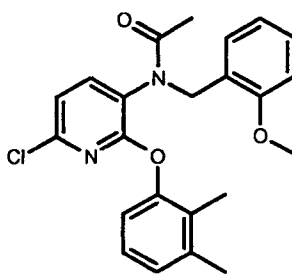
N-(6-chloro-2-phenoxypyridin-3-yl)-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



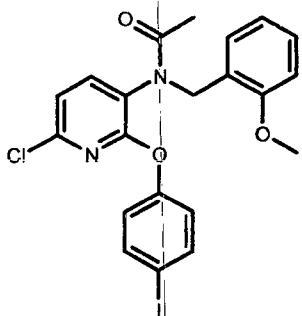
N-[6-chloro-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



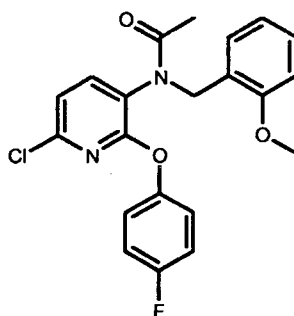
N-[6-chloro-2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



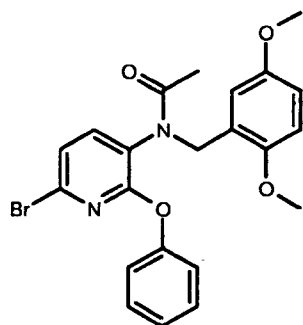
N-[6-chloro-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



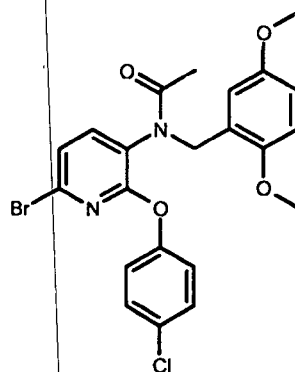
N-[6-chloro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



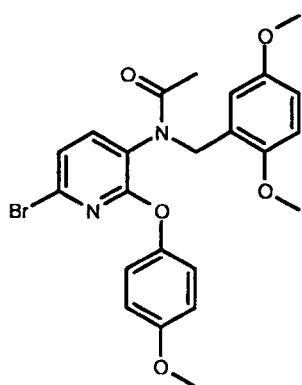
N-[6-chloro-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



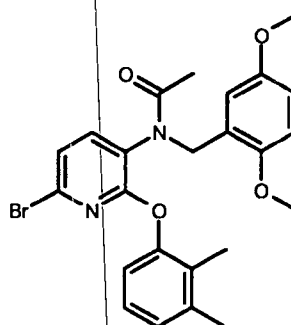
N-(6-bromo-2-phenoxypyridin-3-yl)-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



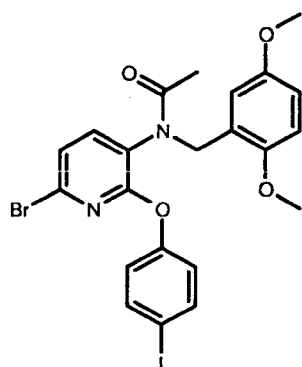
N-[6-bromo-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



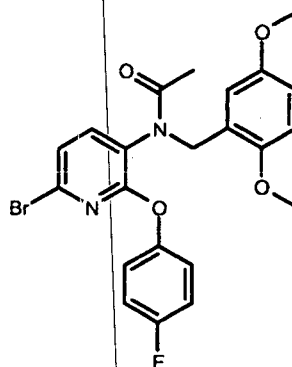
N-[6-bromo-2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



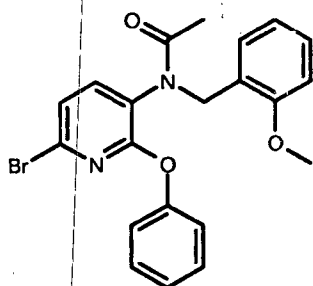
N-[6-bromo-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



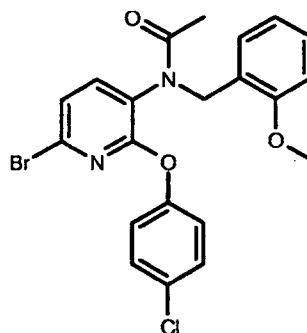
N-[6-bromo-2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



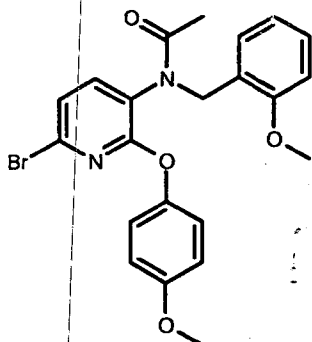
N-[6-bromo-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



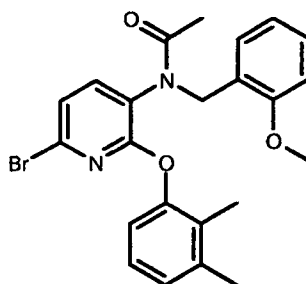
N-[6-bromo-2-phenoxypyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



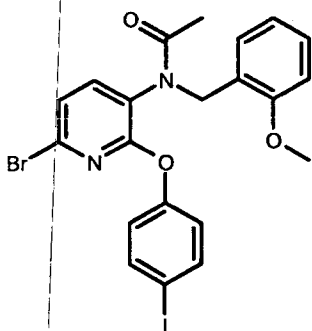
N-[6-bromo-2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



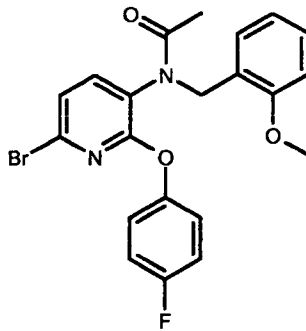
N-[6-bromo-2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



N-[6-bromo-2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



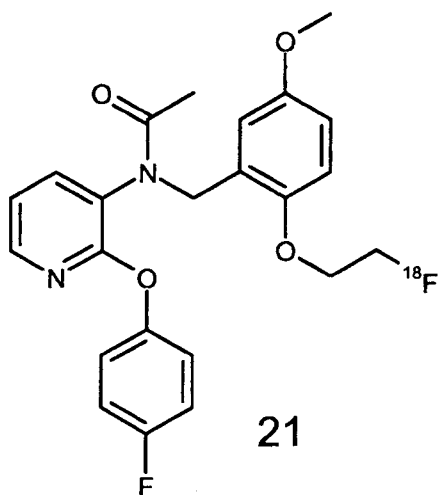
N-[6-bromo-2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



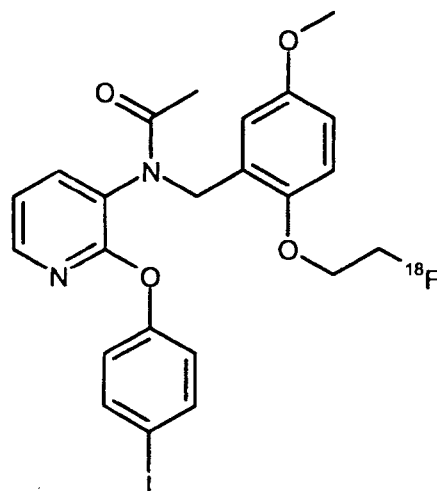
N-[6-bromo-2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide

In another embodiment of general formula I, L is [^{18}F]fluoro, these are the ^{18}F -
5 labelled compounds having formula I.

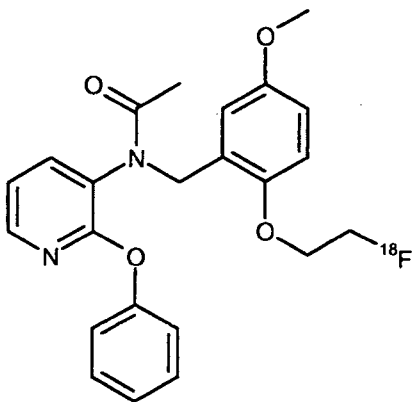
Preferred "F-18 labelled compounds having formula I" are



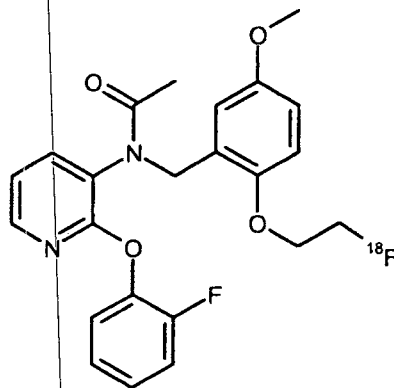
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



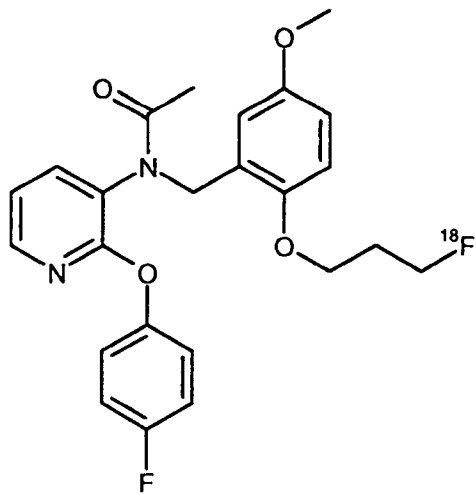
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



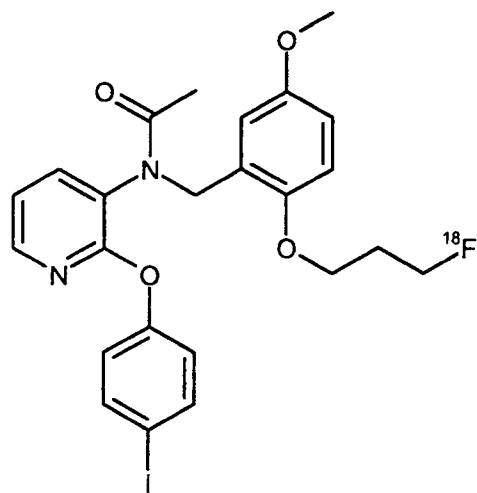
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



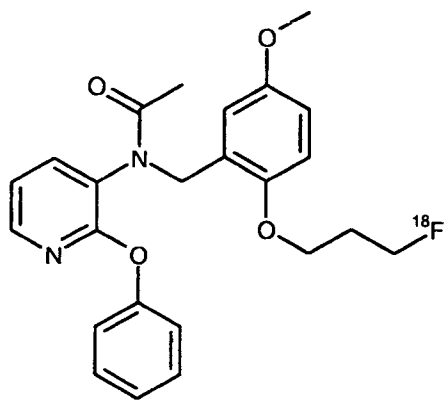
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



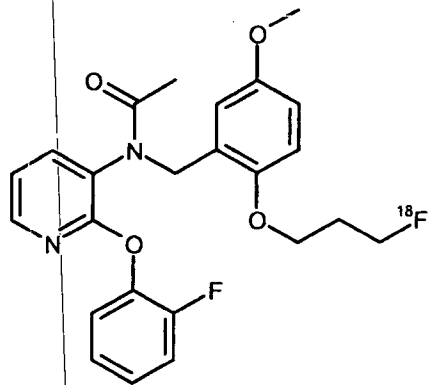
N-{2-[3-(¹⁸F)fluoropropoxy]-5-methoxybenzyl}-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



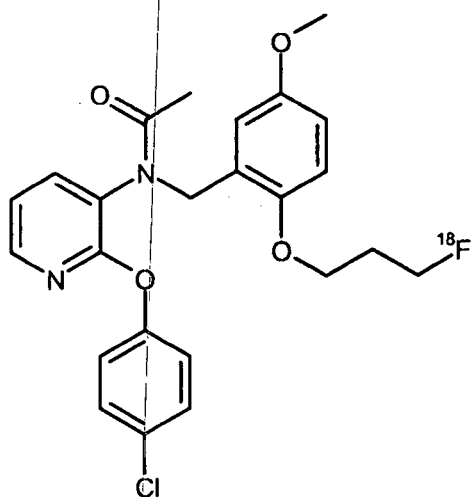
N-{2-[3-(¹⁸F)fluoropropoxy]-5-methoxybenzyl}-N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



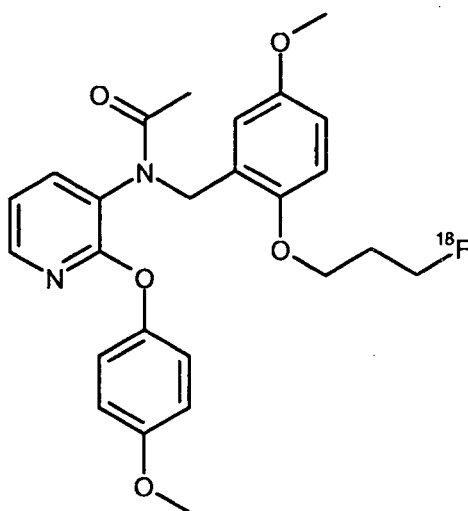
N-[2-(3-(¹⁸F)fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



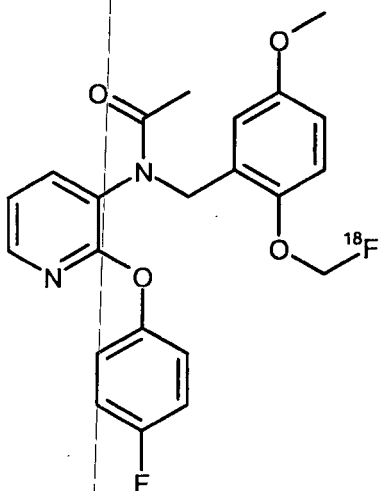
N-[2-(3-(¹⁸F)fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



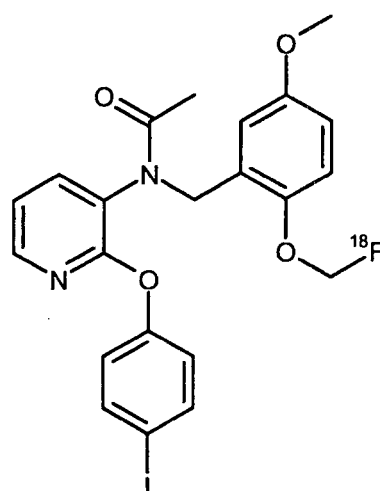
N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-[2-(3-(¹⁸F)fluoropropoxy)-
5-methoxybenzyl]acetamide



N-[2-(3-(¹⁸F)fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

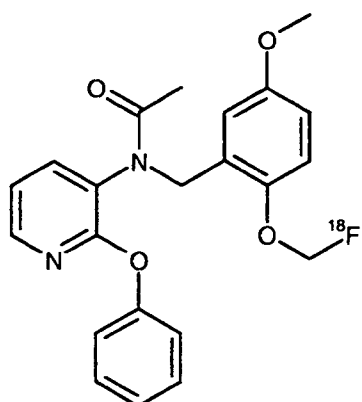


N-{2-[(¹⁸F)fluoromethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-
[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

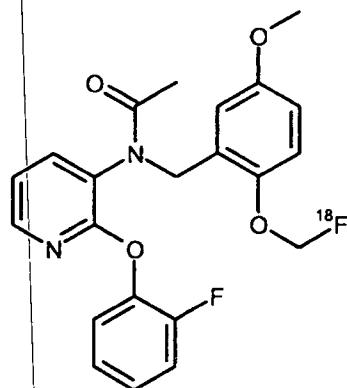


N-{2-[(¹⁸F)fluoromethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-
[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

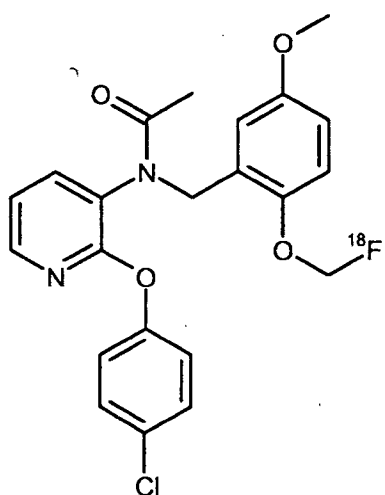
23



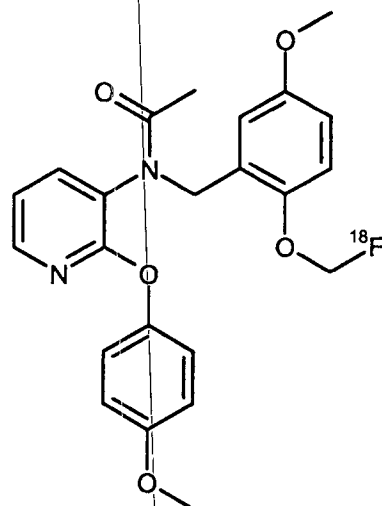
N-[2-((¹⁸F)fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



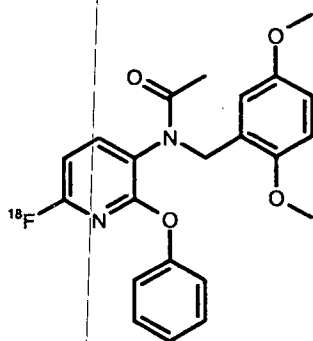
N-[2-((¹⁸F)fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



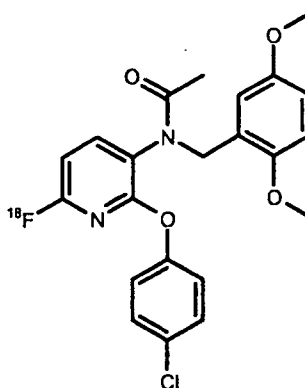
N-[2-((¹⁸F)fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



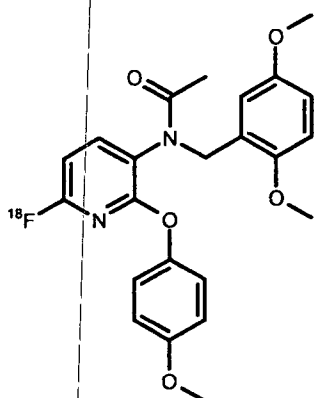
N-[2-((¹⁸F)fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



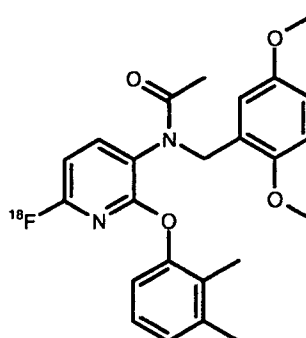
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-(¹⁸F)fluoro-2-phenoxypyridin-3-yl]acetamide



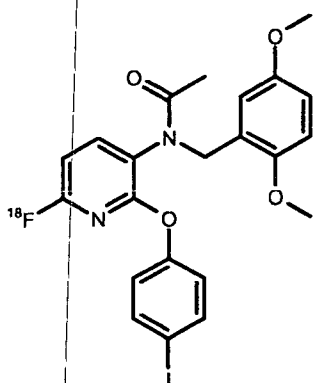
N-[2-(4-chlorophenoxy)-6-(¹⁸F)fluoropyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



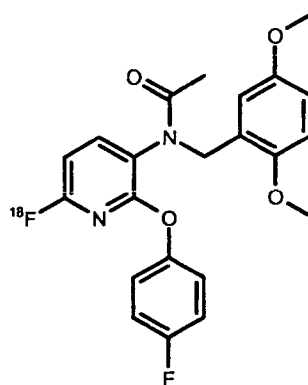
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-(¹⁸F)fluoro-2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



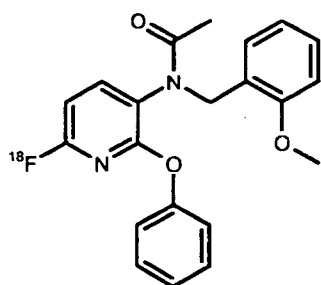
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)-
6-(¹⁸F)fluoropyridin-3-yl]acetamide



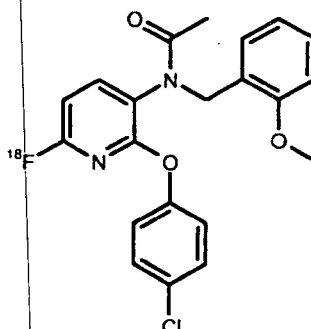
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-(¹⁸F)fluoro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]acetamide



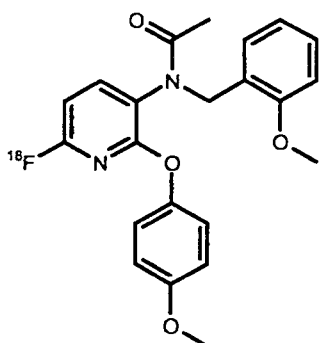
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-(¹⁸F)fluoro-
2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



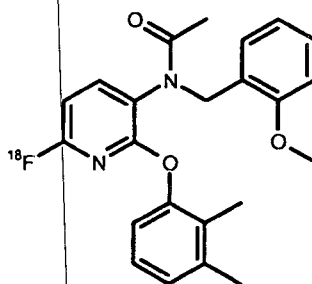
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-(^{18}F)fluoro-2-phenoxypyridin-3-yl]acetamide



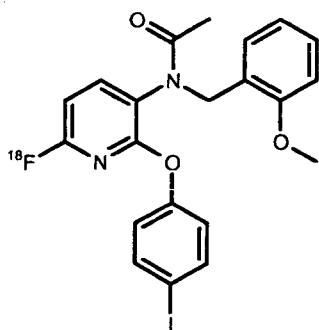
N-[2-(4-chlorophenoxy)-6-(^{18}F)fluoropyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



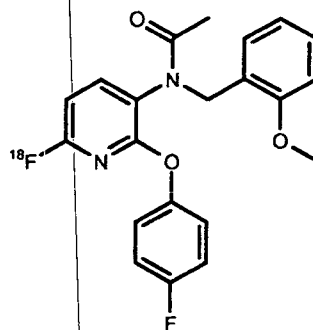
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-(^{18}F)fluoro-2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



N-(2-methoxybenzyl)-
N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)-
6-(^{18}F)fluoropyridin-3-yl]acetamide



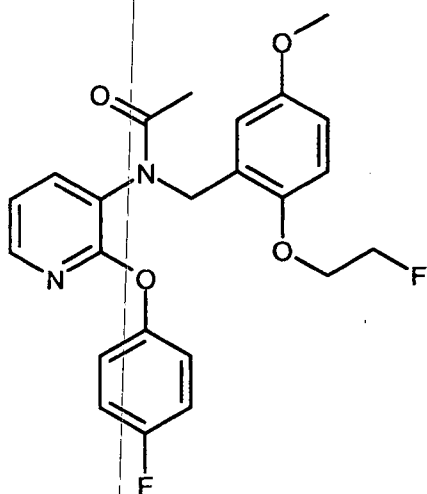
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-(^{18}F)fluoro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]acetamide



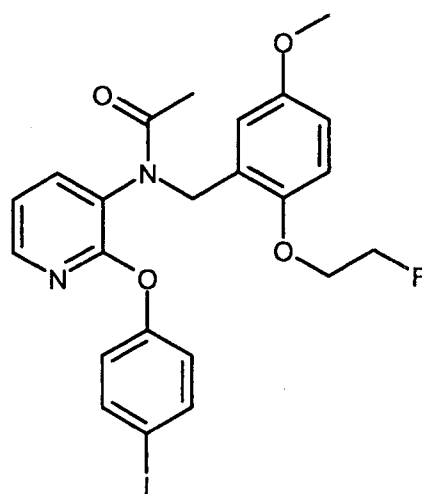
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-(^{18}F)fluoro-
2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

In yet another embodiment of general formula I, L is [^{19}F]fluoro, these are the aforementioned "standard reference compounds having formula I".

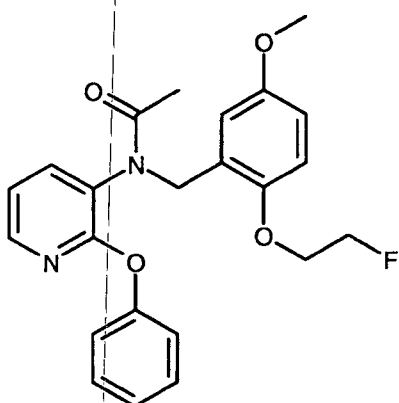
5 Preferred "standard reference compounds having formula I" are



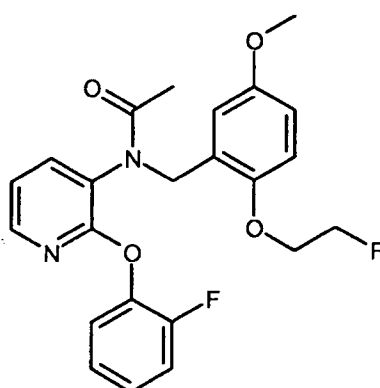
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-iodophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

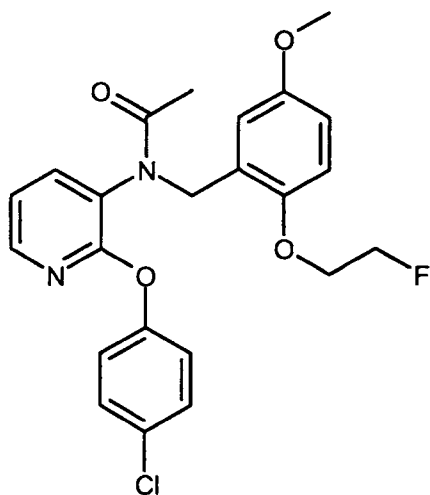


N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(phenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

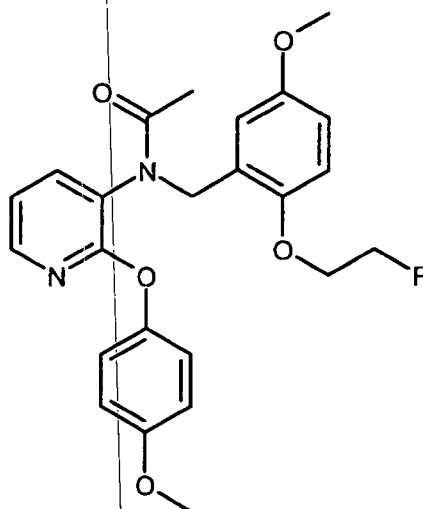


N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

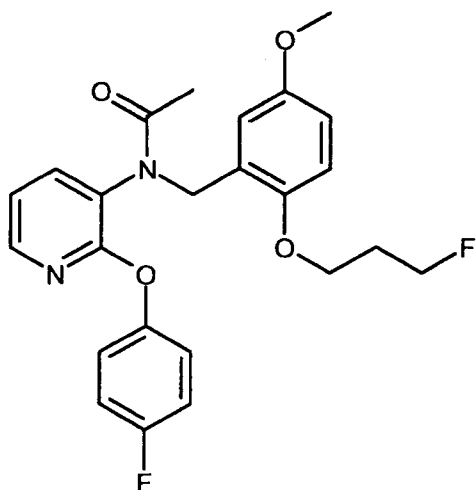
5



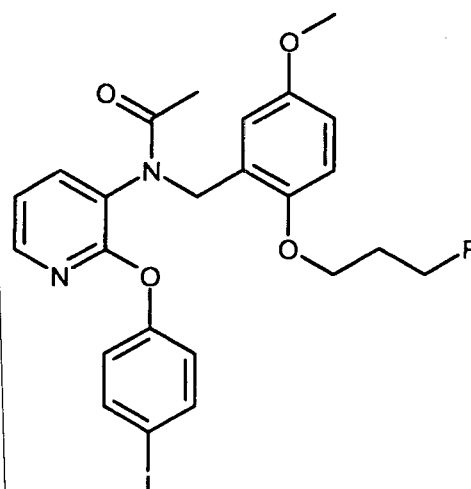
N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-[2-(2-fluoroethoxy)-
5-methoxybenzyl]acetamide



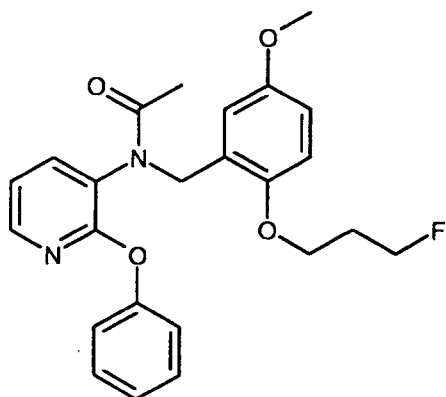
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



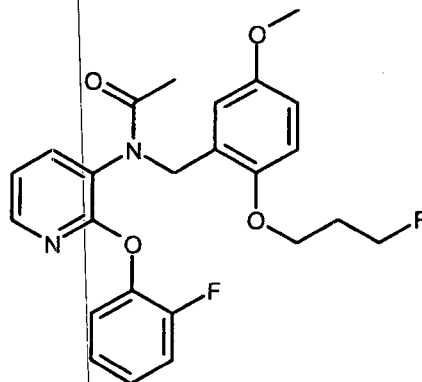
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



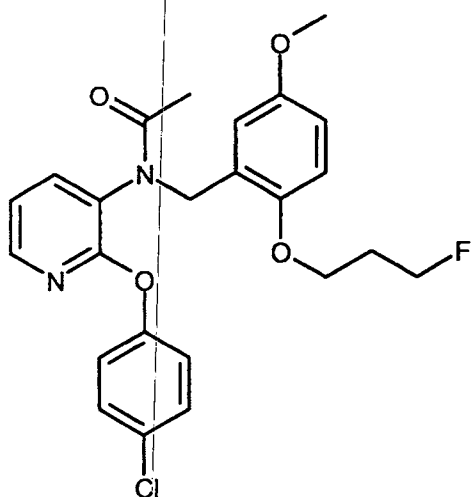
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



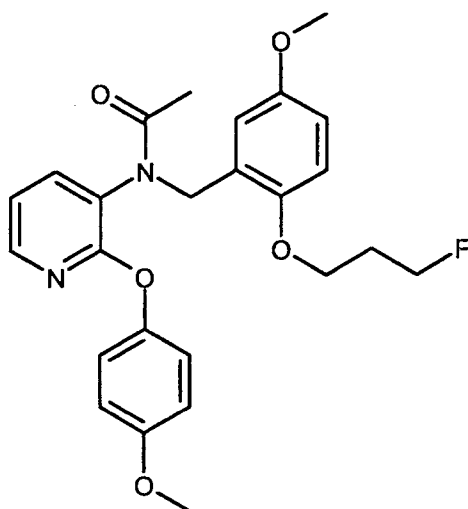
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(phenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



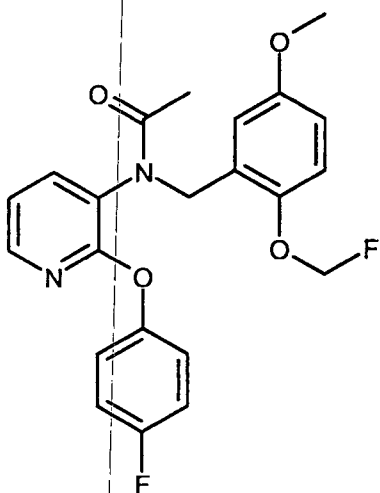
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



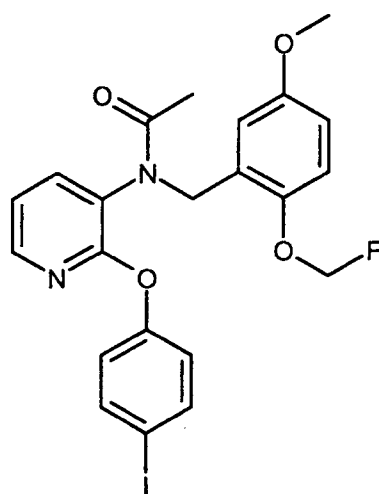
N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-[2-(3-fluoropropoxy)-
5-methoxybenzyl]acetamide



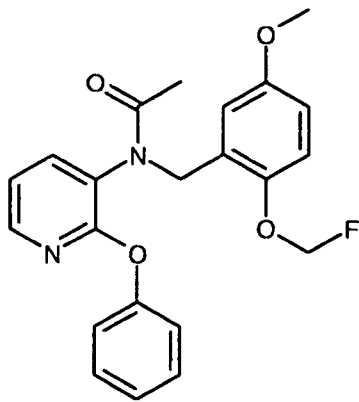
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



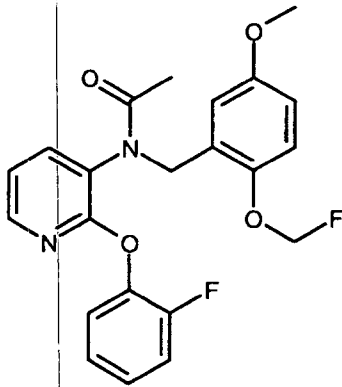
N-{2-[fluoromethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-
[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



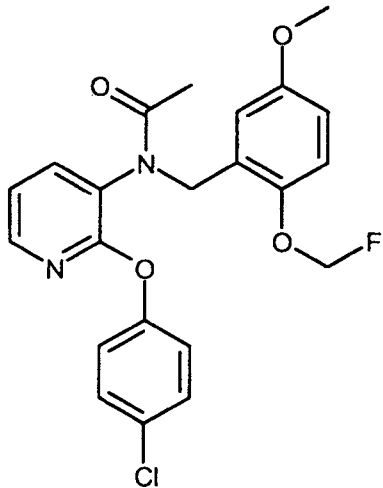
N-{2-[fluoromethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-
[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



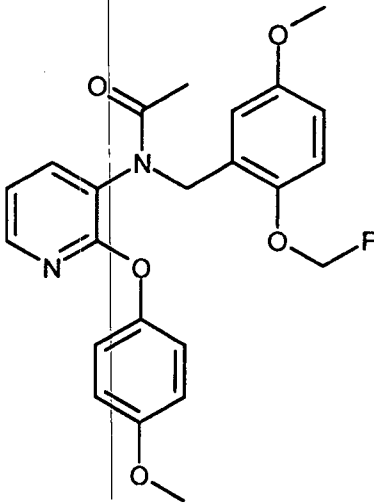
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



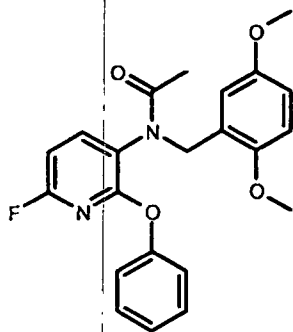
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



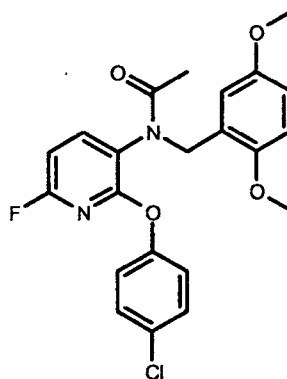
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



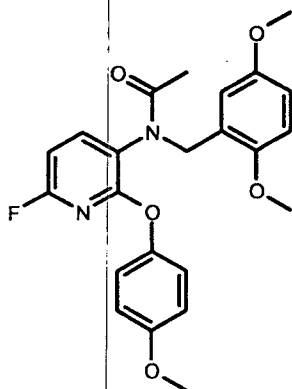
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



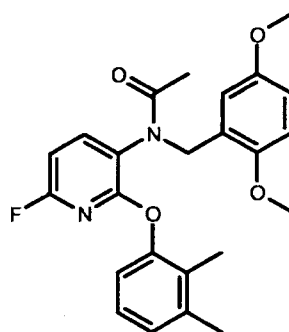
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-(6-fluoro-2-phenoxypyridin-3-yl)acetamide



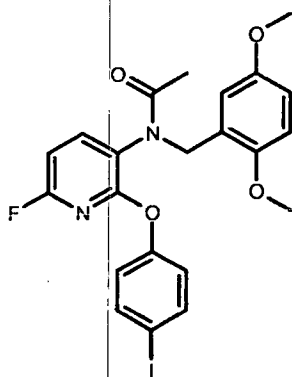
N-[2-(4-chlorophenoxy)-6-fluoropyridin-3-yl]-
N-(2,5-dimethoxybenzyl)acetamide



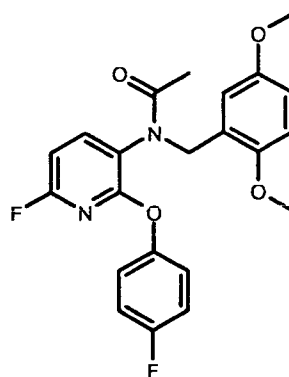
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



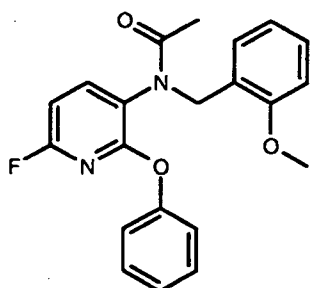
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)-
6-fluoropyridin-3-yl]acetamide



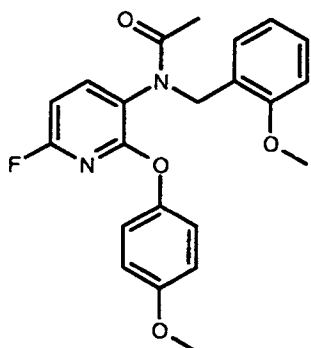
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]acetamide



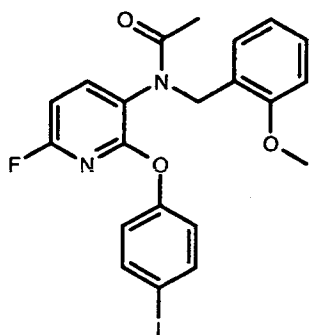
N-(2,5-dimethoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-
2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



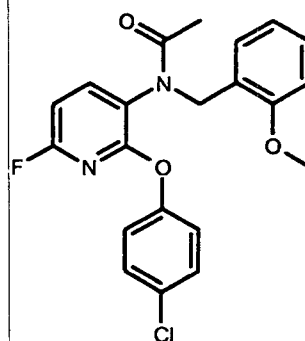
N-(2-methoxybenzyl)-
N-(6-fluoro-2-phenoxypyridin-3-yl)acetamide



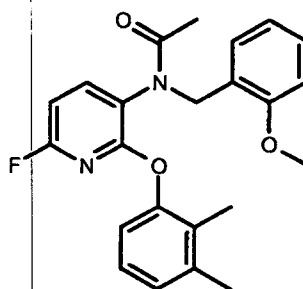
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



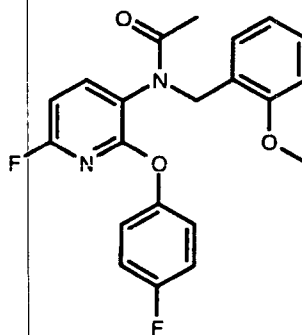
N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]acetamide



N-[2-(4-chlorophenoxy)-6-fluoropyridin-3-yl]-
N-(2-methoxybenzyl)acetamide



N-(2-methoxybenzyl)-
N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)-
6-fluoropyridin-3-yl]acetamide



N-(2-methoxybenzyl)-
N-[6-fluoro-
2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

R^3 is a leaving group which is known or obvious to someone skilled in the art and which is taken from but not limited to those described or named in *Synthesis* (1982), p. 85-125, table 2 (p. 86; (the last entry of this table 2 needs to be corrected: "n-
5 $C_4F_9S(O)_2-O-$ nonaflat" instead of "n- $C_4H_9S(O)_2-O-$ nonaflat"), Carey and

Sundberg, *Organische Synthese*, (1995), page 279-281, table 5.8; or Netscher, *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2003, 7, 71-83, scheme 1, 2, 10 and 15 and others). (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50, explicitly: scheme 4 pp. 25, scheme 5 pp 28, table 4 pp 30, Fig 7 pp 33).

It should be clear that wherever in this description the terms "aryl", "heteroaryl" or any other term referring to an aromatic system is used, this also includes the possibility that such aromatic system is substituted by one or more appropriate substituents, such as OH, halo, (C₁-C₆)alkyl, CF₃, CN, (C₁-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy, NH₂, NO₂, S(O)₂OH, -S(O)₂NH₂ etc.

The term "aryl" as employed herein by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, which themselves can be substituted with one, two or three substituents independently and individually selected from the group comprising halo, nitro, ((C₁-C₆)alkyl)carbonyl, cyano, nitrile, hydroxyl, trifluormethyl, ((C₁-C₆)alkyl)-sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy and ((C₁-C₆)alkyl)sulfanyl. As outlined above such "aryl" may additionally be substituted by one or several substituents.

The term "heteroaryl" as employed herein refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π (pi) electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms (which can be substituted with halo, nitro, (C₁-C₆)carbonyl, cyano, nitrile, trifluormethyl, (C₁-C₆)sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy or (C₁-C₆)sulfanyl) and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, furanyl, pyranal, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, isoquinolyl,

78

quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).

- 5 Heteroaryl can be substituted with one, two or three substituents independently and individually selected from the group comprising halo, nitro, ((C₁-C₆)alkyl)carbonyl, cyano, nitrile, hydroxyl, trifluoromethyl, ((C₁-C₆)alkyl)sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy and (C₁-C₆)sulfanyl. As outlined above such "heteroaryl" may additionally be substituted by one or
10 several substituents.

- As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "alkyl", by itself or as part of another group, refers to a straight chain or branched chain alkyl group with 1 to 10 carbon atoms such as, for example
15 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl. Alkyl groups can also be substituted, such as by halogen atoms, hydroxyl groups, C₁-C₄ alkoxy groups or C₆-C₁₂ aryl groups (which, in turn, can also be substituted, such as by 1 to 3 halogen atoms). More preferably alkyl is C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₄ alkyl.

20

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "alkenyl" and "alkynyl" is similarly defined as for alkyl, but contain at least one carbon-carbon double or triple bond, respectively.

- 25 As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "alkoxy (or alkyloxy)" refer to alkyl groups respectively linked by an oxygen atom, with the alkyl portion being as defined above.

- As used herein in the description of the invention and in the claims, the
30 substituent G³ as defined above and being part of the substituents "alkyl", "alkenyl", "alkynyl" and "alkoxy" can be attached at any carbon of the corresponding substituent "alkyl", "alkenyl", "alkynyl" and "alkoxy". Thus, e.g. the term "(G³-(C₁-C₈)alkoxy)aryl" does include different possibilities regarding

positional isomerism, e.g. (G³-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-)aryl, (CH₃-CH₂-CH₂-CH(G³)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-)aryl and (CH(-CH₂-CH₂-G³)(-CH₂-CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-O-)aryl, ect..

- 5 Whenever the term "substituted" is used, it is meant to indicate that one or more hydrogens on the atom indicated in the expression using "substituted" is replaced with a selection from the indicated group, provided that the indicated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a chemically stable compound, i. e. a compound that is sufficiently robust to
- 10 survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into a pharmaceutical composition. The substituent groups may be selected from halogen atoms (fluoro, chloro, bromo, iodo), hydroxyl groups, -SO₃H, nitro, ((C₁-C₆)alkyl)carbonyl, cyano, nitrile, trifluoromethyl, ((C₁-C₆)alkyl)sulfonyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₁-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)alkoxy and
- 15 (C₁-C₆)sulfanyl.

*In a **second aspect** of the invention the ¹⁸F-labelled compounds of formula I, and the ¹⁹F standard reference compounds of formula I are provided as a medicament or pharmaceutical.*

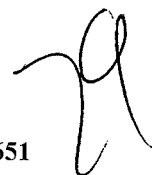
- 20 The invention relates also to the use of the ¹⁸F-labelled compounds of formula I, and of the ¹⁹F standard reference compounds of formula I for the manufacture of a medicament or a pharmaceutical for treatment.

In a more preferred embodiment the use concerns the treatment of a CNS disease. CNS diseases include but are not limited to: inflammatory and

25 autoimmune, allergic, infectious and toxin-triggered and ischemia-triggered diseases, pharmacologically triggered inflammation with pathophysiological relevance, neuroinflammatory, and neurodegenerative diseases.

More preferably, the CNS disease is selected from multiple sclerosis, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, dementia with Levy bodies,

30 leukoencephalopathy, epilepsy, neuropathic pain, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's Disease, encephalopathies, brain tumors, depression, drug abuse, chronic inflammatory intestinal diseases, atheroma, atherosclerosis, arthritis,



—
rheumatoid arthritis, pharmacologically triggered inflammation, systemic inflammation of unclear origin.

In one embodiment the disease is rheumatoid arthritis.

5

The present invention is also directed to a method of treatment of a disease of the central nervous system, as defined above, comprising the step of introducing into a patient a suitable quantity of a compound of formula I, preferably an ^{18}F -labelled compound of formula I, or of a ^{19}F standard reference compound of formula I.

10

In a third aspect of the invention, ^{18}F -labelled compounds of formula I are provided as diagnostic imaging agent or imaging agent, preferably as imaging agent for PET applications. It is obvious to persons skilled in the art that compounds of formula I and related derivatives, e.g. compound of formula I wherein L = iodo (e.g. I-123) are suited as imaging agents for SPECT applications.

15

The invention relates also to the use of ^{18}F -labelled compounds of formula I for the manufacture of an imaging agent.

20

In a more preferred embodiment the use concerns the imaging of CNS diseases. CNS diseases include but are not limited to inflammatory and autoimmune, allergic, infectious and toxin-triggered and ischemia-triggered diseases, pharmacologically triggered inflammation with pathophysiological relevance, neuroinflammatory and neurodegenerative diseases.

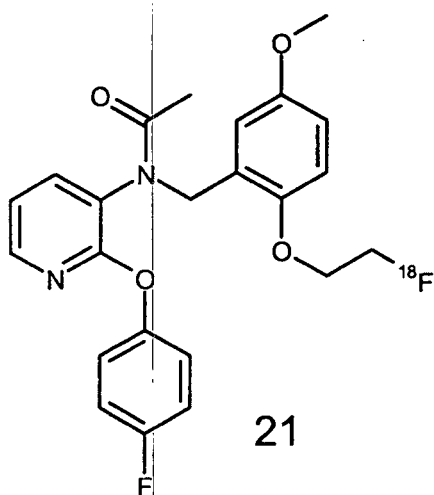
25

More preferably, the CNS disease is selected from multiple sclerosis, Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, dementia with Levy bodies, leukoencephalopathy, epilepsy, neuropathic pain, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's Disease, encephalopathies, brain tumors, depression, drug abuse, chronic inflammatory intestinal diseases, atheroma, atherosclerosis, arthritis, rheumatoid arthritis, pharmacologically triggered inflammation, systemic inflammation of unclear origin.

30

The present invention is also directed to a method of imaging comprising the step of introducing into a patient a detectable quantity of an ^{18}F -labelled compound of formula I and imaging said patient.

- 5 It has been found out that compounds of formula I show a good initial brain uptake and a good elimination at later timepoints. This fact is expressed by the ratio of brain uptake in mice at 2 min to 30 min (uptake percentage of injected dose per one gram tissue (%ID/g)). The higher the ratio value the better the signal to background ratio. Thus, e.g. compound **21** has a superior ratio of 4.85
10 compared to e.g. FEDAA (**3**) which shows a ratio of 2.00 and DPA-714 (**1.2**) showing a ratio of 2.43 (compare fig. 2).

**21**

N-{2-[2-(^{18}F)fluoroethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

- 15 *In a fourth aspect* of the invention, pharmaceutical compositions are provided comprising a compound according to formula I, preferably ^{18}F -labelled compounds of formula I, or ^{19}F standard reference compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, a complex, an ester, an amide, a solvate or a prodrug thereof.
20 Preferably the pharmaceutical composition comprises a physiologically acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.

In a preferred embodiment, pharmaceutical compositions according to the present invention comprise a compound of formula I that is a pharmaceutical acceptable salt, hydrate, complex, ester, amide, solvate or a prodrug thereof.

5 As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "inorganic acid" and "organic acid", refer to mineral acids, including, but not being limited to: acids such as carbonic, nitric, hydro chloric, hydro bromic, hydro iodic, phosphoric acid, perchloric, perchloric or sulphuric acid or the acidic salts thereof such as potassium hydrogen sulphate, or to appropriate organic
10 acids which include, but are not limited to: acids such as aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulphonic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, fumaric, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methansulfonic,
15 ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic, trifluormethansulfonic, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonic acid and sulfanilic acid, respectively.

In a fifth aspect of the invention, a radiopharmaceutical composition is provided
20 comprising an ^{18}F -labelled compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, a complex, an ester, an amide, a solvate or a prodrug thereof.

Preferably the pharmaceutical composition comprises a physiologically
25 acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.

The compounds according to the present invention, preferably the radioactively labeled compounds according to Formula I provided by the invention may be administered intravenously in any pharmaceutically acceptable carrier, e.g.
30 conventional medium such as an aqueous saline medium, or in blood plasma medium, as a pharmaceutical composition for intravenous injection. Such medium may also contain conventional pharmaceutical materials such as, for example, pharmaceutically acceptable salts to adjust the osmotic pressure,

buffers, preservatives and the like. Among the preferred media are physiological saline solution and plasma.

Suitable pharmaceutical acceptable carriers are known to someone skilled in the art. In this regard reference can be made to e.g. Remington's Practice of
5 Pharmacy, 13th ed. and in J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, No. 5, Sept-Oct., p. 238-311, included herein by reference.

The concentration of the compounds of formula I, preferably of the ^{18}F -labelled compound according to the present invention and the pharmaceutically
10 acceptable carrier, for example, in an aqueous medium, varies with the particular field of use. A sufficient amount is present in the pharmaceutically acceptable carrier when satisfactory visualization of the imaging target (e.g. PBR (translocator, or an inflamed region or a tumor) is achievable.

15 The compounds according to the present invention, in particular the ^{18}F -radioactively labeled compounds according to the present invention, i.e. the ^{18}F -labelled compounds of formula I, provided by the invention may be administered intravenously in any pharmaceutically acceptable carrier, e.g., conventional medium such as an aqueous saline medium, or in blood plasma medium, as a
20 pharmaceutical composition for intravenous injection. Such medium may also contain conventional pharmaceutical materials such as, for example, pharmaceutically acceptable salts to adjust the osmotic pressure, buffers, preservatives and the like. Among the preferred media are normal saline and plasma. Suitable pharmaceutical acceptable carriers are known to the person
25 skilled in the art. In this regard reference can be made to e.g., Remington's Practice of Pharmacy, 11th ed. and in J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, No. 5, Sept-Oct., p. 238-311.x

In accordance with the invention, the radiolabeled compounds having general
30 chemical Formula I either as a neutral composition or as a salt with a pharmaceutically acceptable counter-ion are administered in a single unit injectable dose. Any of the common carriers known to those with skill in the art, such as sterile saline solution or plasma, can be utilized after radiolabelling for

preparing the injectable solution to diagnostically image various organs, tumors and the like in accordance with the invention. Generally, the unit dose to be administered for a diagnostic agent has a radioactivity of about 0.1 mCi to about 100 mCi, preferably 1 mCi to 20 mCi. For a radiotherapeutic agent, the radioactivity of the therapeutic unit dose is about 10 mCi to 700 mCi, preferably 50 mCi to 400 mCi. The solution to be injected at unit dosage is from about 0.01 ml to about 30 ml. For diagnostic purposes after intravenous administration, imaging of the organ or disease in vivo can take place in a matter of a few minutes. However, imaging takes place, if desired, in hours or even longer, after injecting into patients. In most instances, a sufficient amount of the administered dose will accumulate in the area to be imaged within about 0.1 of an hour to permit the taking of scintigraphic images. Any conventional method of scintigraphic imaging for diagnostic purposes can be utilized in accordance with this invention.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "prodrug" means any covalently bonded compound, which releases the active parent pharmaceutical according to formula I, preferably the ^{18}F labelled compound of formula I.

The term "prodrug" as used throughout this text means the pharmacologically acceptable derivatives such as esters, amides and phosphates, such that the resulting in vivo biotransformation product of the derivative is the active drug as defined in the compounds of formula (I). The reference by Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15) describing prodrugs generally is hereby incorporated. Prodrugs of a compound of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound. Prodrugs of the compounds of the present invention include those compounds wherein for instance a hydroxy group, such as the hydroxy group on the asymmetric carbon atom, or an amino group is bonded to any group that, when the prodrug is administered to a patient, cleaves to form a free hydroxyl or free amino, respectively.

Typical examples of prodrugs are described for instance in WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 and WO 99/33792 all incorporated herein by reference.

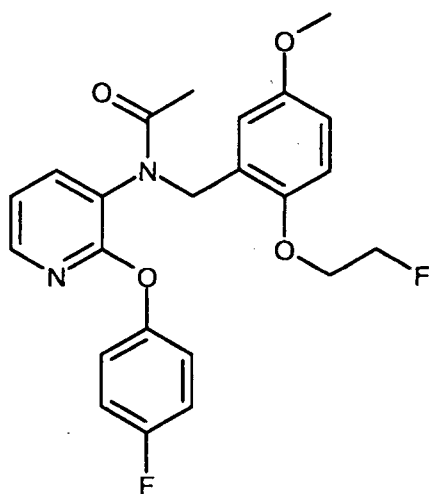
Prodrugs can be characterized by excellent aqueous solubility, increased
5 bioavailability and are readily metabolized into the active inhibitors in vivo.

It is obvious for somebody skilled in the art that the radiofluorination reaction of compounds of formula I wherein L is R^3 , can cause side products and compounds which are not represented by formula I. These products are
10 characterized by the circumstance that e.g. L is hydroxyl or $-N(Me)_2$, (goes optionally along with nucleophilic aromatic substitution reactions) or that e.g. L is hydroxyl, that e.g. the precursor compound dimerizes as ether or that the leaving group is eliminated resulting in a corresponding alkene (goes optionally along with aliphatic nucleophilic substitution reactions). Such side products and similar
15 derivatives are typically separated from the reaction mixture but can be still part in certain amounts in the radiopharmaceutical composition administered to a patient or mammal.

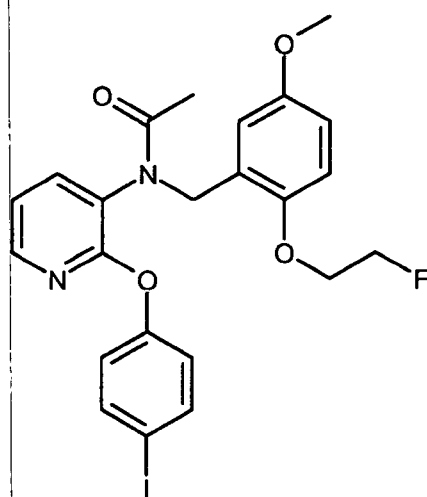
In a *sixth* aspect the present invention is directed to compounds of Formula I,
20 wherein L is $[^{19}F]$ fluoro,

preferred compounds of formula I, with L being $[^{19}F]$ fluoro are:

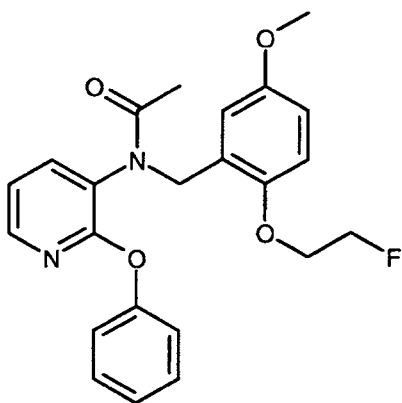
32



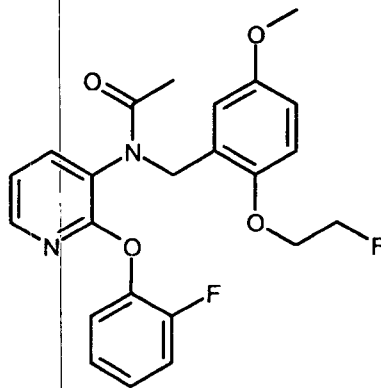
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



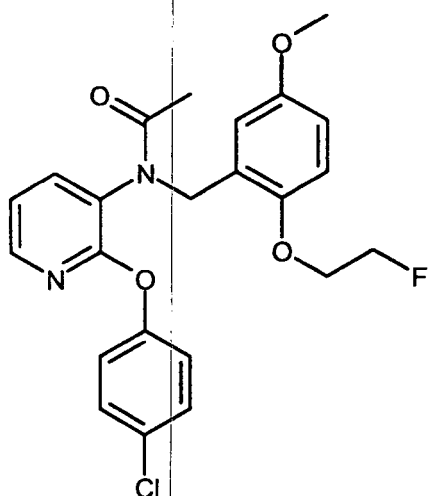
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-iodophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



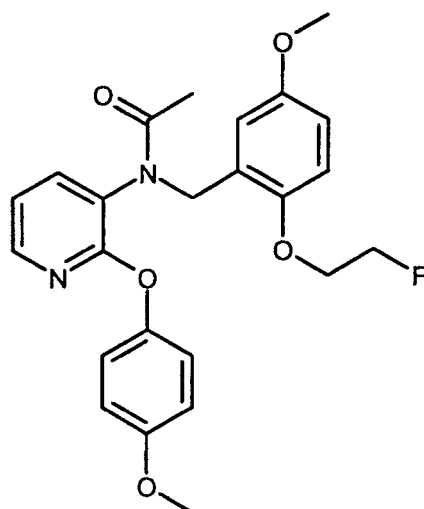
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(phenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



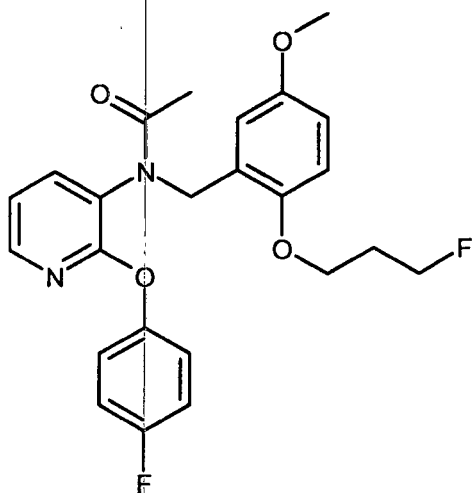
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



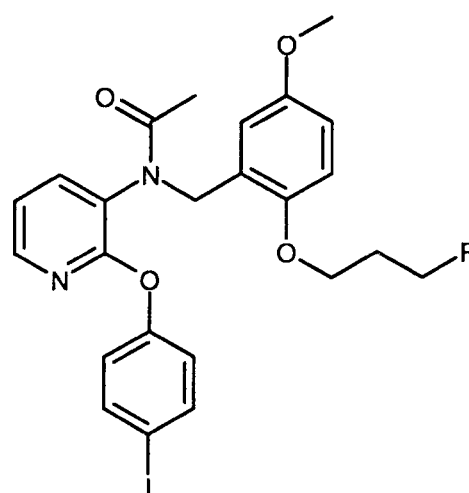
N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-[2-(2-fluoroethoxy)-
5-methoxybenzyl]acetamide



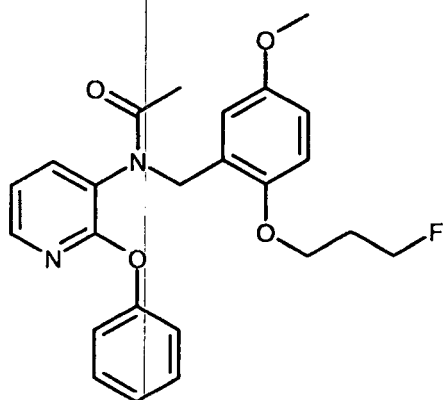
N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-
N-[2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



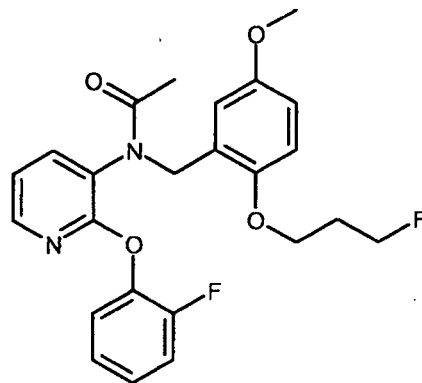
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

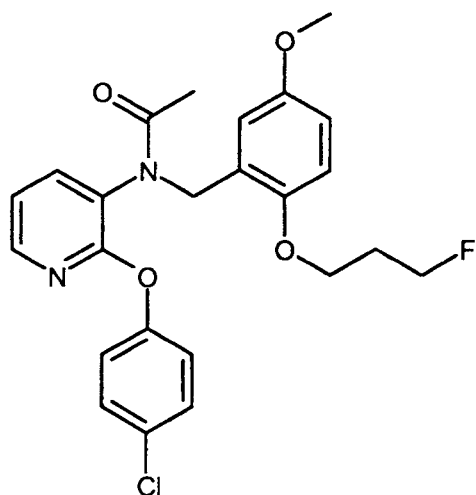


N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-(phenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

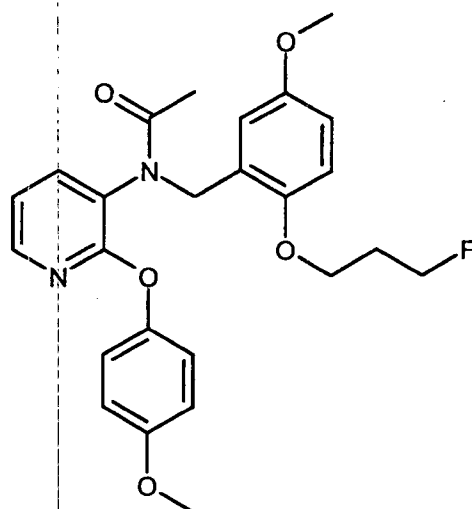


N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide

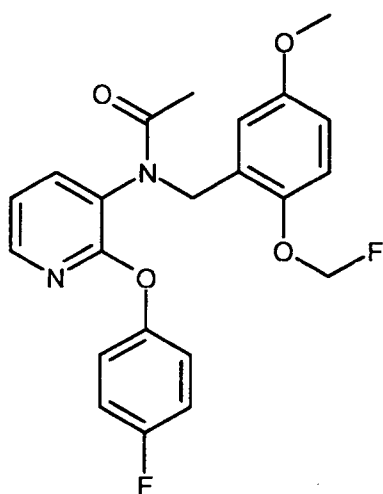
43



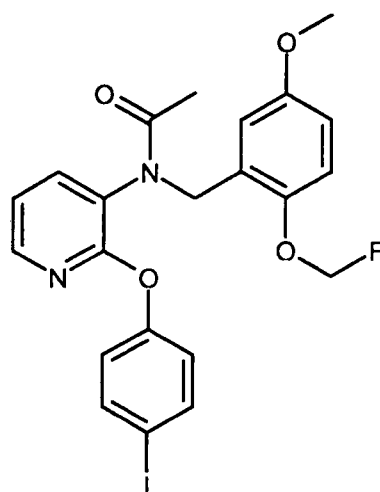
N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-
N-[2-(3-fluoropropoxy)-
5-methoxybenzyl]acetamide



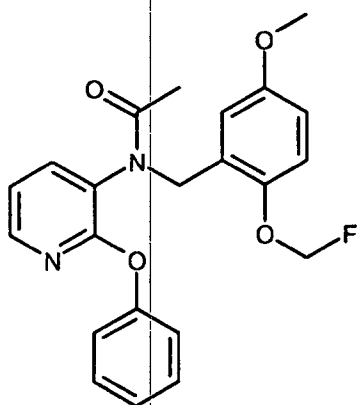
N-[2-(3-(fluoropropoxy)-5-methoxybenzyl)-
N-[2-(4-methoxyphenoxy)
pyridin-3-yl]acetamide



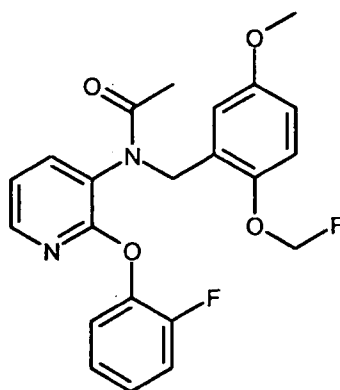
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-
[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



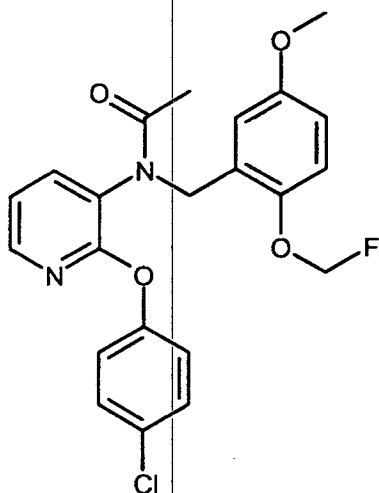
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-
[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



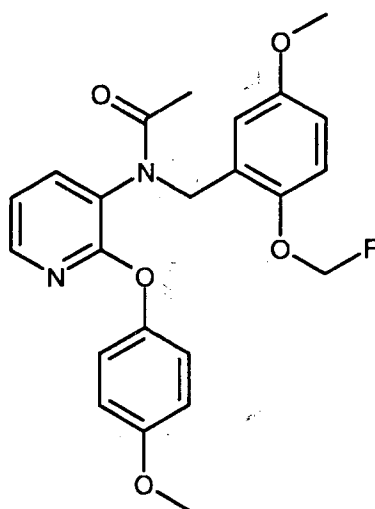
N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



N-[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide



N-[2-(fluoromethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

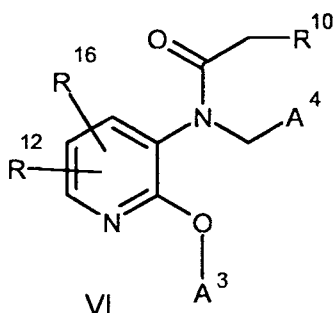
- If a chiral center or another form of an isomeric center is present in a compound according to the present invention, all forms of such stereoisomer, including enantiomers and diastereoisomers, are intended to be covered herein. Compounds containing a chiral center may be used as racemic mixture or as an enantiomerically enriched mixture or the racemic mixture may be separated using well-known techniques and an individual enantiomer maybe used alone.
- In cases in which compounds have unsaturated carbon-carbon bonds double bonds, both the (Z)-isomer and (E)-isomers are within the scope of this invention. In cases wherein compounds may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers, each tautomeric form is contemplated as being included

within this invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

Unless otherwise specified, when referring to the compounds of formula the present invention per se as well as to any pharmaceutical composition thereof the present invention includes all of the hydrates, salts, solvates, complexes, and prodrugs of the compounds of the invention. Prodrugs are any covalently bonded compounds, which releases the active parent pharmaceutical according to formula I.

The term "halo" refers to fluorine (F), chlorine (Cl), bromine (Br), and iodine (I).

In a **seventh aspect** the present invention is directed to compounds of formula IV



wherein

R^{10} is selected from the group comprising (C₁-C₆)alkyl and hydrogen;

R^{16} is selected from the group comprising: hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

A^3 and A^4 are the same or different and of the structure (R¹²)(R⁴)(R⁵)phenyl;

R^{12} is selected from the group comprising R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy,

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} ;

--

R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

5 including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

10

In a preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, iodo, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

15 in a more preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, iodo and methyl;

in an even more preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising hydrogen and chloro;

20 in the most preferred embodiment R^{16} is hydrogen;

in a preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

25

in a more preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, methyl, and methoxy;

30 in a preferred embodiment R^{10} is selected from the group comprising methyl and hydrogen;

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{12} .

In a ***eighth aspect*** of the present invention is directed to a method for obtaining compounds of Formula I, wherein L is [^{18}F]fluoro or [^{19}F]fluoro.

5 Surprisingly two methods have been identified for obtaining such compounds.

In a first embodiment, a precursor compound according to formula I, wherein L is R^3 as defined above, is reacted with an F-fluorinating agent.

10 Preferably, said F-fluorinating agent is a compound comprising F-anions, preferably a compound selected from the group comprising 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane KF, i.e. crownether salt Kryptofix KF, KF, HF, KHF_2 , CsF, NaF and tetraalkylammonium salts of F, such as $\text{N}(\text{butyl})_4\text{F}$ (tetrabutylammonium fluoride), and wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$ or ^{19}F .

15

More specifically, with respect to ^{18}F -labelled compounds of formula I, the first embodiment of a radiolabeling method for obtaining an ^{18}F -labelled compound of formula I comprises the step of

20 - ^{18}F -Radiolabelling a compound of formula I having an appropriate leaving group with a fluorination agent for obtaining an ^{18}F -labelled compound of formula I,

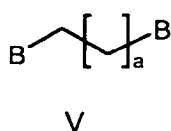
The term "radiolabelling" a molecule, as used herein, usually refers to the introduction of an ^{18}F -atom into the molecule.

25 The fluorination agent is defined as above, wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$.

In a second embodiment, a method of synthesis of compounds of Formula I, wherein L is [^{18}F]fluoro or [^{19}F]fluoro, comprises the steps:

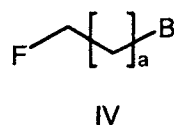
- F-fluorinating a compound of formula V

30



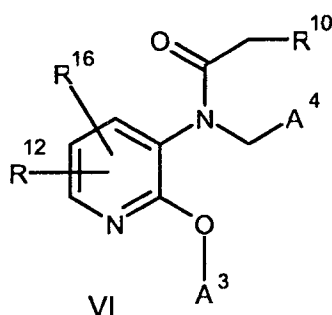
formula V

with an F-fluorinating agent to yield a compound of formula IV,



formula IV

- substituting said compound of formula IV with a compound of formula VI



formula VI

wherein F in Formula IV is [¹⁸F]fluoro or [¹⁹F]fluoro,

a is an integer from 0 to 5, preferably from 0 to 2, more preferably from 0 to 1,

B is a leaving group, preferably halo, in particular chloro, bromo, iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethylsulfonyloxy, nona-fluorobutylsulfonyloxy, (4-bromophenyl)sulfonyloxy, (4-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (2-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (4-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-phenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*butyl-phenyl)sulfonyloxy, and (4-methoxy-phenyl)sulfonyloxy;

R¹⁰ is selected from the group comprising (C₁-C₆)alkyl and hydrogen;

R¹⁶ is selected from the group comprising hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

A³ and A⁴ are the same or different and of the structure (R¹²)(R⁴)(R⁵)phenyl;

46

R^{12} is selected from the group comprising R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy,

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} ;

5

R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C_1-C_5) alkyl, (C_2-C_5) alkynyl, (C_2-C_5) alkenyl and (C_1-C_5) alkoxy;

10 in a preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, methyl, methoxy and trifluoromethyl;

in a more preferred embodiment R^4 and R^5 are independently and individually,
15 at each occurrence, selected from the group comprising hydrogen, fluoro, methyl, and methoxy;

in a preferred embodiment R^{10} is selected from the group comprising hydrogen and methyl;

20

in a preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising hydrogen, fluoro, chloro, iodo methyl, methoxy and trifluoromethyl;

in a more preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising
25 hydrogen, fluoro, chloro, iodo and methyl;

in an even more preferred embodiment R^{16} is selected from the group comprising hydrogen and chloro;

30 in the most preferred embodiment R^{16} is hydrogen;

wherein said F-fluorinating agent is as defined above,
and wherein $F = {}^{18}F$ or ${}^{19}F$,

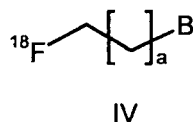
with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R¹².

Preferably, **B** is selected from the group comprising iodo, bromo, chloro, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethylsulfonyloxy, and nona-fluorobutylsulfonyloxy.

More specifically the second embodiment of a radiolabeling method for obtaining an ¹⁸F-labelled compound of formula I comprises the steps of

- ¹⁸F radiolabeling a compound of formula V with a fluorination agent to yield a compound of formula IV, and
- substituting a compound of formula IV with a compound of Formula VI.

The ¹⁸F-labelled compound of Formula IV is



or pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates or prodrugs thereof, wherein

B is a leaving group;

the leaving group **B** is known or obvious to someone skilled in the art and which is taken from but not limited to those described or named in Synthesis (1982), p. 85-125, table 2 (p. 86; (the last entry of this table 2 needs to be corrected: "n-C₄F₉S(O)₂-O- nonaflat" instead of "n-C₄H₉S(O)₂-O-nonaflat"), Carey and Sundberg, Organische Synthese, (1995), page 279-281, table 5.8; or Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83, scheme 1, 2, 10 and 15;

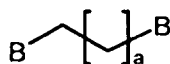
in a more preferred embodiment **B** is selected from the group comprising:

- a) iodo,
- b) bromo,
- c) chloro,

- d) mesyloxy,
- e) tosyloxy,
- f) trifluormethylsulfonyloxy and
- g) nonafluorobutylsulfonyloxy;

5 a is an integer from 0 to 4, preferably a is an integer of from 0 to 2 and more preferably a is an integer of from 0 to 1;

The compound of Formula V is



V

10

or pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates or prodrugs thereof, wherein

B is defined as above for compounds of Formula IV, and

15

a is defined as above for compounds of Formula IV,

The fluorination agent is defined as above.

20 In a preferred embodiment, the fluorination agent is a fluorine radioactive isotope derivative.

More preferably the fluorine radioactive isotope derivative is a ^{18}F derivative.

More preferably, the ^{18}F derivative is 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane K^{18}F (crownether salt Kryptofix K^{18}F), K^{18}F , H^{18}F , KH^{18}F_2 , Cs^{18}F , Na^{18}F or tetraalkylammonium salt of ^{18}F (e.g. [F-18]

25 tetrabutylammonium fluoride). More preferably, the fluorination agent is K^{18}F , H^{18}F , or KH^{18}F_2 , most preferably K^{18}F (^{18}F fluoride anion).

30 The radiofluorination reaction can be carried out, for example in a typical reaction vessel (e.g. Wheaton vial) which is known to someone skilled in the art or in a microreactor. The reaction can be heated by typical methods, e.g. oil bath, heating block or microwave. The radiofluorination reactions are carried out

in dimethylformamide with potassium carbonate as base and "kryptofix" as crown-ether. But also other solvents can be used which are well known to experts. These possible conditions include, but are not limited to: dimethylsulfoxide and acetonitrile as solvent and tetraalkyl ammonium and
5 tetraalkyl phosphonium carbonate as base. Water and/or alcohol can be involved in such a reaction as co-solvent. The radiofluorination reactions are conducted for one to 60 minutes. Preferred reaction times are five to 50 minutes. Further preferred reaction times are 10 to 40 min. These and other conditions for such radiofluorinations are known to persons skilled in the art
10 (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50). The radiofluorination can be carried out in a "hot-cell" and/or by use of a module (review: Krasikowa, Synthesis Modules and
15 Automation in F-18 labeling (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 289-316) which allows an automated or semi-automated synthesis.

20 Furthermore, the invention provides for a composition comprising a compound according to the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

In one embodiment said compound is an ^{18}F -labelled compound.

25

In another embodiment said compound is a ^{19}F -labelled compound.

In yet another embodiment said compound is a precursor compound.

30 The invention also provides for a compound according to the present invention, preferably an ^{18}F - or ^{19}F -labelled compound according the present invention, or a composition according to the present invention for use as a pharmaceutical or diagnostic agent or imaging agent.

The invention also provides for the use of a compound according to the present invention, preferably an ^{18}F - or ^{19}F -labelled compound according to the present invention, or a composition according to the present invention for the
5 manufacture of a medicament for the treatment and/or diagnosis and/or imaging of diseases of the central nervous system (CNS).

The invention also provides for an ^{18}F -labelled compound of formula I or a composition containing such compound for use as a diagnostic agent or imaging
10 agent, in particular for diseases of the central nervous system.

The invention also provides for a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound
a) which is a precursor compound having formula I, or
15 b) a compound of formula V and a compound of formula VI, as defined above.

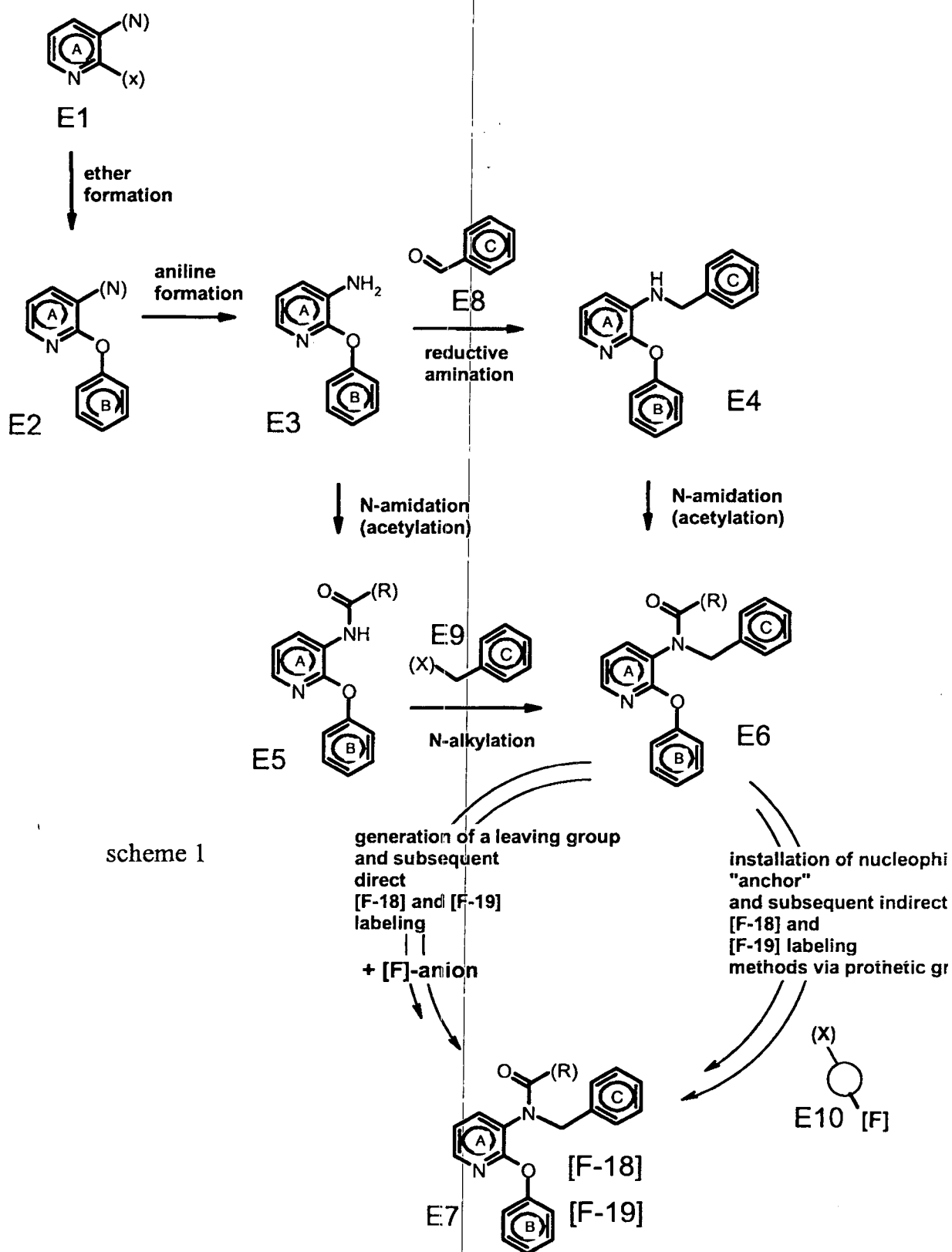
The invention also provides for a method for detecting the presence of PBR receptor (translocator protein) in a patient's body, preferably for imaging a disease of the central nervous system in a patient, comprising:

20 introducing into a patient's body a detectable amount of an ^{18}F -labelled compound according to the present invention or a composition comprising such compound,
and detecting said compound or said composition by positron emission
25 tomography (PET).

The invention also provides for a method of treatment of a disease of the central nervous system comprising the step of introducing into a patient a suitable quantity of a compound according to the present invention, preferably of an ^{18}F -
30 or ^{19}F -labelled compound according to the present invention.

The general synthesis scheme of the tricyclic scaffold comprising aromatic ring systems A, B and C is shown in scheme 1: Thus, compounds of type E1 are

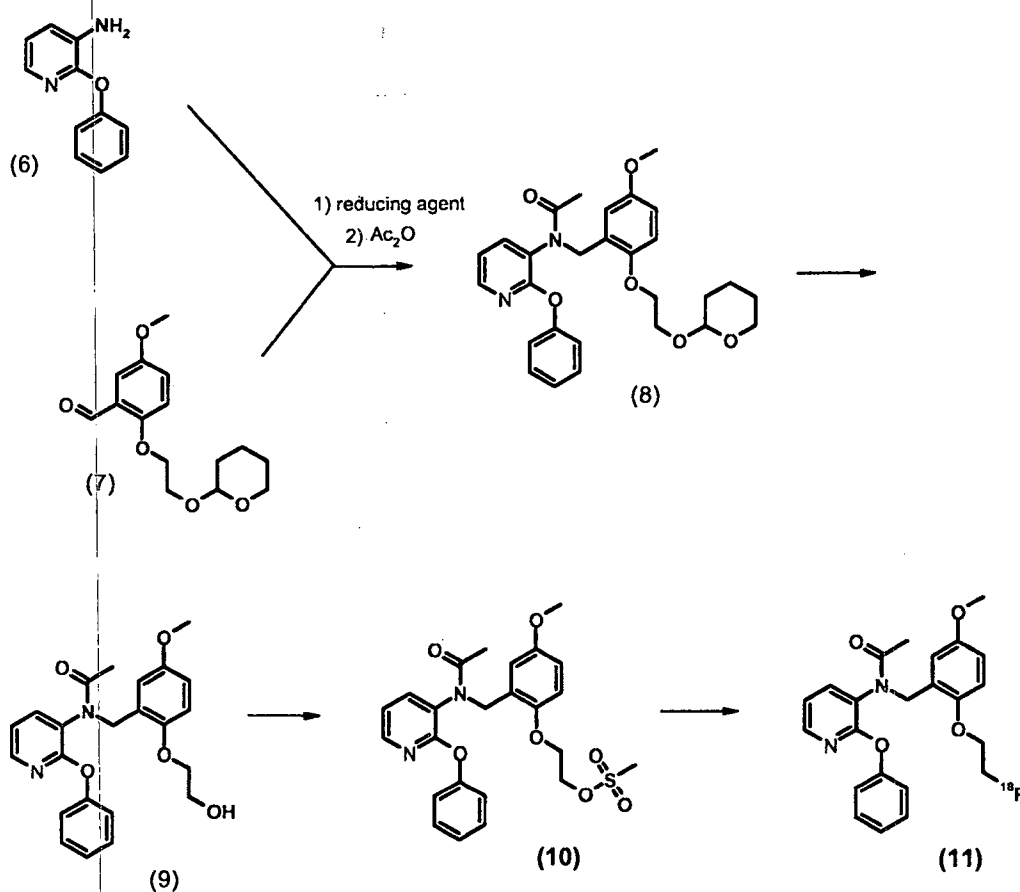
alkylated with phenol anions towards compounds of type E2 whereas "(N)" represents a nitrogen containing substituent, preferably nitro, and "(X)" represents a leaving group, e.g. halo. The substituent "(N)" is converted to an aniline derivative E3 by methods which are known to persons skilled in the art
5 (e.g. if "(N)" is nitro then a hydrogenation reaction leads to the desired compound E3). The reductive amination reaction with aldehydes of type E8 leads anilines of type E4.



Compounds of type E3 can also be converted to compounds of E5 by amidation or N-acetylation reaction which are known to people skilled in the art.

Compounds of type E4 can be converted to amides of type 6. But also alkylation reactions of compounds of type E5 with alkylating agents of type E9 representing the "C-ring" lead to compounds of type E6. There are two approaches to introduce the F-18 label (and optionally also the corresponding F-19 label). For example the installation of a suited leaving group can be achieved by mesylation of the corresponding alcohol (compare scheme 2: (9) → (10)). But also the alkylation reaction of small F-18 labelled building blocks (prosthetic groups, E10) can be used to link them to a nucleophilic functional group being introduced to compounds of type E6 (compare scheme 3, (15) → (19)).

Scheme 2 describes a particular example of methods to synthesize compounds of formula I:



scheme 2

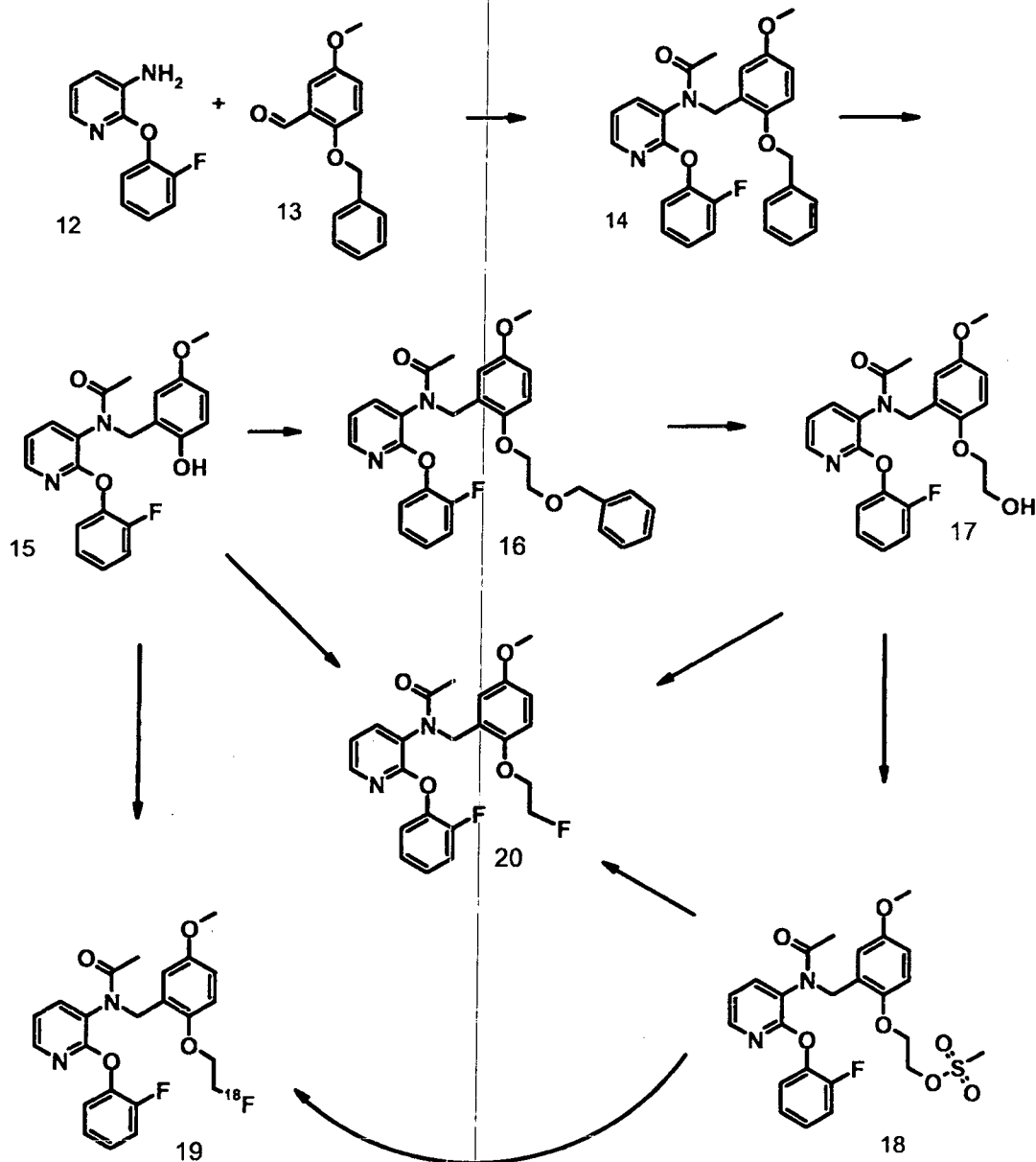
15 Aniline 6 (J. Med. Chem. (2002), 45, 23, 5182-5185) and aldehyde 7 (EP1894915A1) are converted in a reductive amination reaction using sodium tris(acetoxy)borohydride. The subsequent acetylation reaction of the crude

secondary aniline leads to the desired product **8**. Tetrahydropyranyl ether **8** is cleaved under acidic conditions using PPTS in methanol. The desired alcohol **9** is converted to the corresponding mesylate **10** using mesyl chloride and triethyl and hünig's base in dichloromethane. The subsequent fluorination with KF and kryptofix leads to the desired [F-18] labelled compound **11**. The radiofluorination reaction can be carried out, for example in a typical reaction vessel (e.g. Wheaton vial) which is known to someone skilled in the art or in a microreactor. The reaction can be heated by typical methods, e.g. oil bath, heating block or microwave. The radiofluorination reactions are carried out in dimethylformamide with potassium carbonate as base and "kryptofix" as crown-ether. But also other solvents can be used which are well known to experts. These possible conditions include, but are not limited to: dimethylsulfoxid and acetonitril as solvent and tetraalkyl ammonium and tetraalkyl phosphonium carbonate as base. Water and/or alcohol can be involved in such a reaction as co-solvent. The radiofluorination reactions are conducted for one to 60 minutes. Preferred reaction times are five to 50 minutes. Further preferred reaction times are 10 to 40 min. This and other conditions for such radiofluorination are known to experts (Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp.15-50). The radiofluorination can be carried out in a "hot-cell" and/or by use of a module (review: Krasikowa, Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg, pp. 289-316) which allows an automated or semi-automated synthesis.

Another approach is shown as example in scheme 3: Aniline **12** (ABCR) and aldehyde **13** (Bioorg. Med. Chem. Lett. (2007), 2614-2617) are reacted with each other by reductive amination reaction using sodium tris(acetoxy) borohydride. Subsequent acetylation of the crude product leads to the desired product **14**. Benzyl ether **14** is cleaved by methods which are known to persons skilled in the art. Typically heterogeneous catalytic hydrogenation with hydrogen

and palladium on charcoal is used to obtain phenol **15**. Phenol **15** can be either alkylated with [^{18}F]-fluoro ethyl bromide (which is generated from 2-bromo ethyl triflate (Bioorg. Med. Chem.; 11; 12; 2003; 2519 – 2528)) to obtain compound **19**. The alkylation of compound **15** with 2-benzyloxy-ethyl bromide using sodium carbonate as base in acetonitril leads to compound **16**. Compound **15** can also be alkylated with 1-fluoro-2-iodoethane or with 1-bromo-2-fluoroethane. The product of this conversion is the corresponding F-19 reference standard **20** for radiofluorination experiments using mesylate **18**. Mesylate **18** can be prepared from alcohol **17** by use of mesylchloride and triethylamine in dichloromethane.

10 The hydrogenation of the benzyl ether **16** with hydrogen on palladium/charcoal in iso-propanol leads to the aforementioned alcohol **17**.

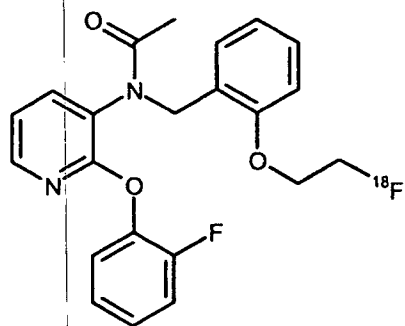


scheme 3

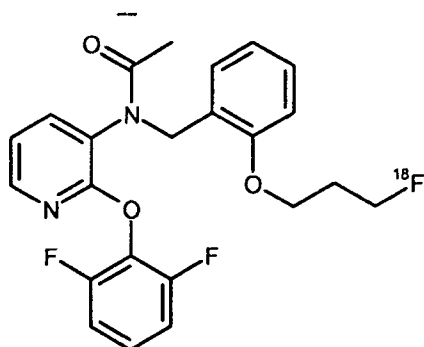
5

Similar compounds which can be generated by described methods are:

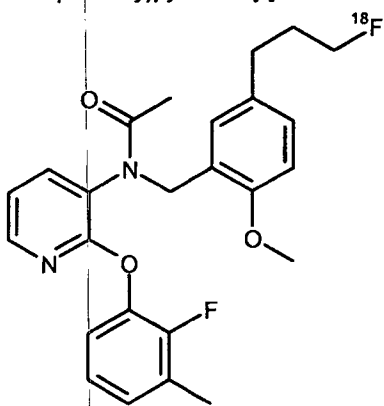
61



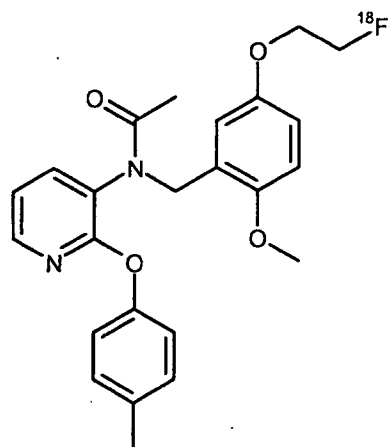
N-[2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)benzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide



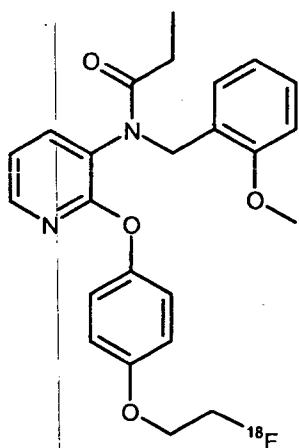
N-[2-(2,6-difluorophenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(3-[¹⁸F]fluoropropoxy)benzyl]acetamide



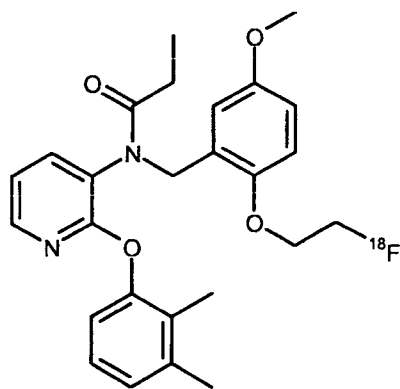
N-[2-(2-fluoro-3-methylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[5-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-2-methoxybenzyl]acetamide



N-[5-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-2-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methylphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide

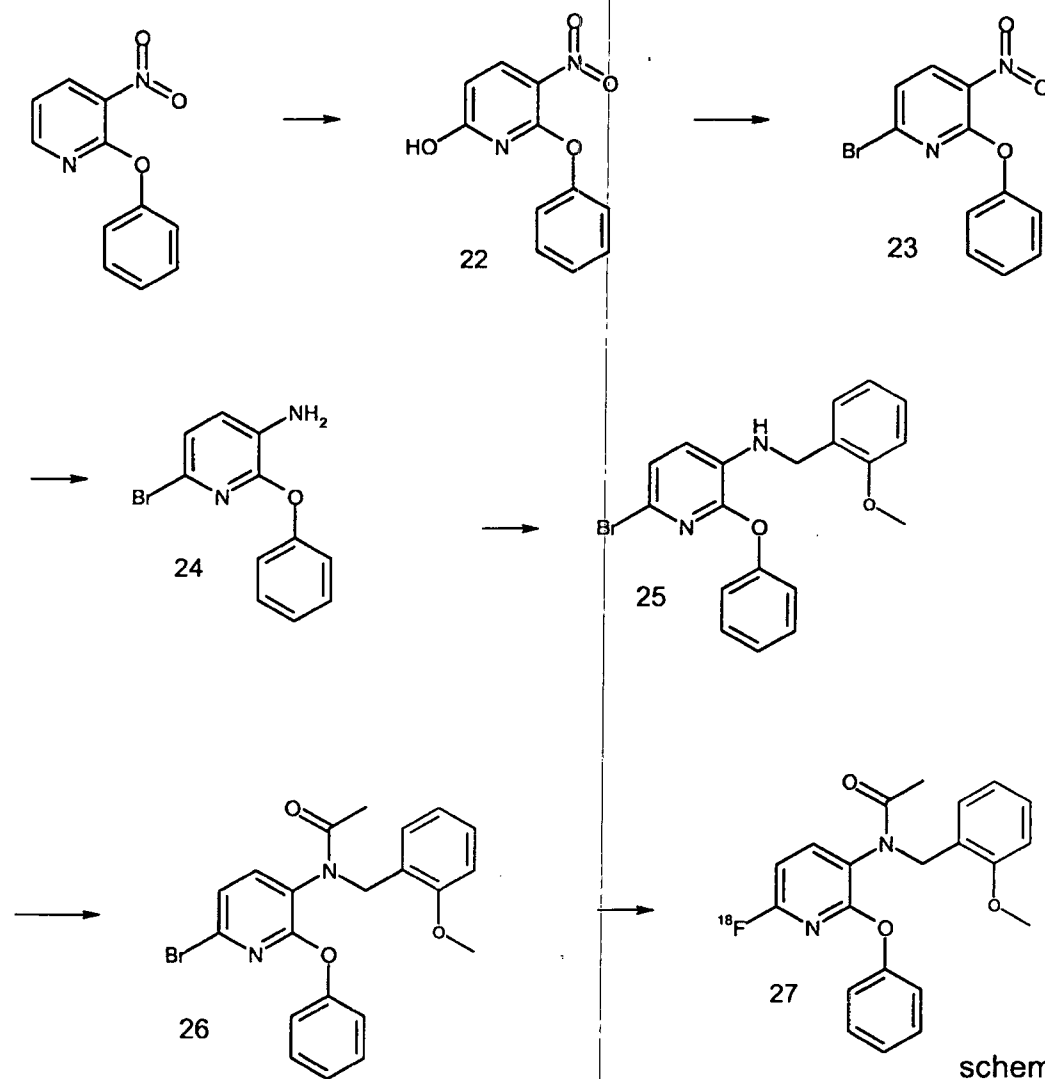


N-(2-(4-[2-[¹⁸F]fluoroethoxy]phenoxy)pyridin-3-yl)-N-(2-methoxybenzyl)propanamide



N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-[2-[¹⁸F]fluoroethoxy]-5-methoxybenzyl]propanamide

Scheme 4 shows another approach to synthesize compounds of formula I:



scheme 4

Compound 22 (scheme 4) is generated from 3-nitro-2-phenoxypyridine by oxidation with tert-butyl hydroperoxide (e.g. Journal of Medicinal Chemistry; English; 50; 1; 2007; 2 - 5). Bromination of alcohol 22 is carried out with phosphoric tribromide (e.g. Tetrahedron Letters; English; 32; 34; 1991; 4263 - 4266) towards compound 23. Reduction of the nitro group of compound 23 is performed using iron powder in acid (e.g. Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas; 64; 1945; 102,104)

Reductive amination (e.g. Journal of Organic Chemistry (2004), 69, 35) of 2-methoxy benzaldehyde with aniline 24 leads to amine 25 which can be acetylated towards amide 26. Radiolabelling of bromo pyridine 26 with F-18 potassium fluoride leads to the desired compound F-18 labelled 27.

Radiolabeling procedures of fluoro pyridines are well known to skilled persons in the field (Dolle et al., (2006), in: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging. Springer, Berlin Heidelberg).

5 Non-radioactive Fluorination of compound 26 with potassium fluoride or tetrabutylammonium reagent leads to corresponding F-19 reference compound. The compounds of the invention can be used in methods for imaging, diagnosing and treating central nervous system disorders and neurodegenerative disorders. A preferred method of imaging is PET. Central
10 nervous system or neurodegenerative disorders can be but are not limited to Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis, or amyotrophic lateral sclerosis.

Brief description of the figures

15

Figure 1: Scheme showing ways to synthesize compounds of the invention.

Figure 1.1: Uptake and elimination of [^{18}F]-radioactivity in blood and brain over time after i.v. injection of [^{18}F]-2d into normal mice (n=3 per time point).

20

Figure 1.2: Uptake and elimination of [^{18}F]-radioactivity in blood and brain over time after i.v. injection of [^{18}F]-5d into normal mice (n=3 per time point).

Figure 2: Ratio of brain uptake in mice at 2 min to 30 min (uptake percentage of injected dose per one gram tissue (%ID/g)) of compound 21 compared to FEDAA (3) and DPA-714. The higher the ratio value the better the signal to background ratio.

25

Figure 2.1: *Ex vivo* autoradiography of transversal rat brain sections of kainic acid treated rats model and respective sham controls 30 min after injection of [^{18}F]-2d (A-C). Activated microglia was visualized on the same sections by subsequent immunohistochemistry using the Ox-42 antibody (D-I). Kainic acid treated rats (A) were compared to sham treated rats (C). Note the intense signal

30

in the hippocampal region, known to be affected in this model. In kainic acid treated rats co-injection of [^{19}F]-2e blocked these signals (B).

Bars represent 1000 μm (D, F, H) and 100 μm (E,G,I). Slices are located at -3.1 mm bregma. Regions of interest for quantification and calculation of the
5 respective hippocampus / cerebellum ratio are marked by dotted circles.

Figure 2.2: *Ex vivo* autoradiography of transversal rat brain sections of the kainic acid treated rats and respective sham controls 30 min after injection of [^{18}F]-5d (A-C). Activated microglia was visualized on the same sections by
10 subsequent immunohistochemistry using the Ox-42 antibody (D-I). Kainic acid treated rats (A) were compared to sham treated rats (C). Note the intense signal in the hippocampal region, known to be affected in this model. In kainic acid treated rats co-injection of [^{19}F]-5e blocked these signals (B).

Bars represent 1000 μm (D, F, H) and 100 μm (E,G,I). Slices are located at -3.1
15 mm bregma. Regions of interest for quantification and calculation of the respective hippocampus / cerebellum ratio are marked by dotted circles.

Figure 3:

Signal-to-background ratio expressed as hippocampus / cerebellum ratio
20 calculated from quantified *ex vivo* autoradiography signals from brain slices of kainic acid treated rats .

Experimental section

25 **General procedures:**

A: Fluorination with non-radioactive [F-^{19}] fluoride

To a solution of 1 eq. starting material in acetonitrile (2ml/eq.) 1.1 eq. potassium fluoride and kryptofix (1.1 eq.) are added. The reaction mixture is heated by
30 microwave (130° C, 15 min) and cooled to room temperature again. The reaction mixture is diluted with 10 ml diethyl ether and 10 ml water. The organic phase is separated. The aqueous phase is extracted three times with 10 ml diethyl ether. The combined organic phases are washed with brine and dried

with magnesium sulfate. The solvent is evaporated and the residue is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

B: Fluorination with radioactive [F-18] fluoride

5 Aqueous [¹⁸F]Fluoride (0.1-5GBq) was trapped on a QMA cartridge and eluted with 5mg K₂CO₃ in 0.95ml MeCN +1mg K₂CO₃ in 50μl water into a Wheaton vial (5ml). The solvent is removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 ml) is added and evaporated as before. This step is repeated three times. A solution of starting material (1 mg) in 300 μl
10 anhydrous DMF is added. After heating at 120°C for 10 min the crude reaction mixture is analyzed using analytical HPLC: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; solvent gradient: start 5%acetonitril – 95%acetonitril in water in 7 min., flow: 2ml/min. The desired F-18 labeled product is confirmed by co-injection with the corresponding non-radioactive F-19 fluoro-standard on the analytical HPLC. The
15 crude product is pre-purified via a C18 SPE cartridge and (50-2500 MBq) of that pre-purified product are purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; 62% isocratic acetonitril in water 25 min., flow: 3ml/min The desired product is obtained (30-2000 MBq) as reconfirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC. The sample
20 was diluted with 60ml water and immobilized on a Chromafix C18 (S) cartridge, which was washed with 5ml water and eluted with 1ml ethanol to deliver 20-1800 MBq product in 1000μl EtOH.

H: Alkylation of phenols

25 To a stirred solution of 1eq. starting material (phenol derivative) and 1.5 eq. potassium carbonate in dimethyl formamide 3ml/1eq. is added 2.5 mmol alkylating agent. The reaction mixture is heated at 70°C for 6 hours or by microwave to 110°C for 15 min. The solvent of the reaction mixture is evaporated. Water and methyl tert-butyl ether are added. The organic phase is
30 separated. The aqueous phase is extracted three times with methyl tert-butyl ether diethyl ether. The combined organic phases are washed with water, brine and dried with magnesium sulfate. The solvent is evaporated and the residue is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

I: Conversion of alcohol to corresponding O- sulfonate

To a solution of 1 eq. starting material and 1.5 eq. diisopropyl ethyl amine in 3 ml/mmol dichloromethane was added 1.3 eq. mesyl chloride in some
5 dichloromethane dropwisely at -10°C. The stirred reaction mixture was warmed over a period of 4,5 h to room temperature and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, water and brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate-
10 hexane gradient).

K: Conversion of alcohol to corresponding O- sulfonate (version 2)

To a solution of 1 eq. starting material in dichloromethane (1.4 ml/eq.) and pyridine (1.4 ml/eq.) pyridine was added (1.1 eq.) aryl sulfonyl chloride in
15 dichloromethane (1ml/eq.) dropwisely at -10°C. The stirred reaction mixture was warmed over a period of 4,5 h to room temperature and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with 0.25 N sulfuric acid (three times), saturated sodium hydrogen carbonate solution, water and brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate. The crude product was
20 purified by silica column chromatography (ethyl acetate-hexane gradient).

L(1): Heterogenous hydrogenation

To a stirred solution of ca. 20-50 mg palladium on coal (10%)) isopropanol (8 ml per 1 mmol starting material) benzyl ether (educt) were added in some iso-
25 propanol. The reaction mixture is stirred at hydrogen atmosphere for 16-20 hours. The reaction mixture is filtered; and the solvent is evaporated. The residue is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

L(2): Hydrogenation with iron

To a stirred solution of 1 eq. starting material (nitro derivative) and 5eq. iron powder in ethanol (~86 eq) 1 ml/eq. HCl (37% aqueous solution) is added. The solution is refluxed for 1 hour. The solution is cooled to 0°C. 1N NaOH

--
(40ml/mmol starting material) is added dropwisely. Dichloromethane and brine are added. The organic phase is separated. The aqueous solution is extracted trice with dichloromethane. The combined organic phases are washed with brine and dried with magnesium sulfate. The solvent is evaporated. The residue
5 is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

W: Reductive amination and subsequent acetylation:

A stirred solution of aldehyde (1 eq.) and amine (1 eq.) in 60 ml dichloroethane (pH = 5) was adjusted with glacial acetic acid to pH=5. To this solution was
10 added 70 mmol sodium tris-acetoxy hydro borane. The reaction mixture was stirred over night and diluted with 5 ml water. The pH value was adjusted with aqueous sodium hydroxide solution to pH = 8-9. The mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The desired crude
15 product was obtained after evaporation. The crude product was diluted in dry pyridine (1.3 ml/mmol starting material) and was cooled to 0°C. To this stirred solution was added 1.25 eq. acetic acid anhydride drop by drop. The reaction mixture was stirred over night and reduced to a third of its volume and diluted with dichloromethane (2ml/mmol) and water (2ml/mmol). The aqueous phase is
20 extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases are washed with brine and dried with magnesium sulfate. The solvent is evaporated and the residue is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

25 Z: Deprotection of THP ether:

0.15 eq. PPTS is added to a solution of 1 eq. tetrahydropyranyl ether in 7 ml/mmol methanol. The reaction mixture is stirred over night and poured onto a stirred solution of ice-water and tert-butyl methyl ether. The organic phase is separated. The aqueous phase is extracted three times with tert-butyl methyl
30 ether. The combined organic phases are washed with diluted sodium hydrogen carbonate, brine and dried with magnesium sulfate. The solvent is evaporated and the residue is purified by column chromatography with ethyl acetate-hexane gradient.

Example 1

a) Synthesis of N-{2-[2-(benzyloxy)ethoxy]-5-methoxybenzyl}-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**1a**)

5

4.1 g (20 mmol) 2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-amine (Helv. Chim. Acta; 48; 1965; 336-347) and 5.7 g (20 mmol) 2-[2-(benzyloxy)ethoxy]-5-methoxybenzaldehyde (EP1894915A1) were converted according to general procedure W. The desired product was obtained in quantitative yield.

10

MS-ESI: 517 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 69.75% H 5.66% N 5.42%

Determined: C 69.72 % H 5.67 % N 5.40%

15

b) Synthesis of N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (**1b**)

The desired product **1b** (1.15 g) was obtained from **1a** (1.67 g, 3.23 mmol) according to the general procedure "L" in 83 % yield.

20

MS-ESI: 427 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 64.78% H 5.44% N 6.57%

25 Determined: C 64.75% H 5.45% N 6.56%

c) Synthesis of 2-[2-({acetyl[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate (**1c**)

30 The desired product **1c** was obtained in 97% yield (350 mg) from **1b** (300 mg, 0.7 mmol) according to the general procedure "I".

MS-ESI: 505 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 57.13% H 4.99% N 5.55%

Determined: C 57.14% H 5.00% N 5.56%

- 5 d) Synthesis N-[2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**1d**)

The desired product (**1d**) was obtained from (**1c**) according to general procedure "B".

10

- e) Synthesis of 2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzaldehyde (**1e**)

The desired product **1e** was obtained according general procedure „H“ in 82% yield (82 mmol) from 100 mmol 2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde (Aldrich) and 250 mmol 1-bromo-2-fluoroethane (Aldrich).

15

MS-ESI: 199 (M⁺ +1, 100). (Aldrich).

Elementary analysis:

Calculated: C 60.60% H 5.59%

20 Determined: C 60.61% H 5.59%

- f) Synthesis of N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**1f**) (reference standard)

- 25 The desired product **1f** was obtained from 1.51 mmol (309 mg) 2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-amine (Helv. Chim. Acta; 48; 1965; 336-347) and 1.51 mmol (300 mg) **1e** in 88.2 % yield (572mg) according to the general procedure "W".

30 MS-ESI: 429 (M⁺ +1, 100). (Aldrich).

Elementary analysis:

Calculated: C 64.48% H 5.18% N 6.54%

Determined: C 64.46% H 5.19% N 6.54%

16

Example 2

a) Synthesis of N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzyl]acetamide (**2a**)

The desired product **2a** was obtained from 463mg 5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzaldehyde (EP1894915A1) and 340mg 2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-amine (J. Org. Chem.; 60; 16; 1995; 4991-4994) in 55% yield according to the general procedure "W".

MS-ESI: 523 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 66.65% H 6.56% N 5.36%

Determined: C 66.63% H 6.57% N 5.35%

b) Synthesis of N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**2b**)

The desired product **2b** was obtained in 73% yield (265mg) from **2a** (432mg, 0.83 mmol) according to the general procedure "Z".

MS-ESI: 439 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 65.74% H 5.98% N 6.39%

Determined: C 65.73% H 5.97% N 6.39%

c) Synthesis of 2-[2-({acetyl[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate (**2c**)

The desired product **2c** was obtained in 96% yield (289mg) from **2b** (256 mg, 0.58 mmol) according to the general procedure "I".

MS-ESI: 517 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 58.13% H 5.46% N 5.42%

Determined: C 58.16% H 5.47% N 5.41%

- 5 d) Synthesis of N-[2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**2d**)

The desired product (**2d**) was obtained from (**2c**) according to general procedure "B".

10

- e) Synthesis of N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**2e**)

The desired product **2e** was obtained from 0.3 mmol (64.3mg) 2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-amine (J. Org. Chem.; 60; 16; 1995; 4991-4994) and 58.9 mg (0.3mmol) **1e** in 76 % yield (100 mg) according to the general procedure "W".

15

MS-ESI: 441 (M⁺ +1, 100) (Aldrich)

20

Elementary analysis:

Calculated: C 65.44% H 5.72% N 6.36%

Determined: C 65.42% H 5.71% N 6.37%

Example 3

- 25 a) Synthesis of N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]-N-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzyl}acetamide (**3a**)

The desired product **3a** was obtained from 449mg 5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzaldehyde (EP1894915A1) and 500 mg 2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-amine J. Chem. Soc. (1931), 529,533 in 75% yield (747 mg) according to the general procedure "W".

30

MS-ESI: 619 (M⁺ +1, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 54.38% H 5.05% N 4.53%

Determined: C 54.38% H 5.05% N 4.53%

- 5 b) N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**3b**)

The desired product **3b** was obtained in 75% yield (459mg) from **3a** (707mg, 1.14 mmol) according to the general procedure "Z".

10

MS-ESI: 535 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 51.70% H 4.34% N 5.24%

Determined: C 51.72% H 4.35% N 5.23%

15

- c) Synthesis of 2-[2-({acetyl[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

The desired product **3c** was obtained in 96% yield (494mg) from **3b** (431mg, 0.81 mmol) according to the general procedure "I".

20

MS-ESI: 613 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

25 Calculated: C 47.07% H 4.11% N 4.57%

Determined: C 47.10% H 4.12% N 4.56%

30

- d) Synthesis of N-[2-([^{18} F]2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**3d**)

The desired product (**3d**) was obtained from (**3c**) according to general procedure "B".

e) Synthesis of N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**3e**)

5 The desired product **3e** was obtained from 0.23 mmol (71 mg) 2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-amine J. Chem. Soc. (1931), 529, 533 and 45.1mg (0.23mmol) **1e** in 37 % yield (37,2 mg) according to the general procedure "W".

MS-ESI: 537 ($M^+ + 1$, 100).

10 Elementary analysis:

Calculated: C 51.51% H 4.13% N 5.22%

Determined: C 51.53% H 4.14% N 5.21%

Example 4

15 a) Synthesis of N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-N-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzyl}acetamide (**4a**)

The desired product **4a** was obtained from 0.25g (1.22 mmol) 2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-amine (ABCR).and 342 mg (1.17 mmol) 5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzaldehyde (EP1894915A1) in 66%
20 yield (412mg) according to general procedure W.

MS-ESI: 511 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

25 Calculated: C 65.87% H 6.12% N 5.49%

Determined: C 65.85% H 6.11% N 5.49%

b) Synthesis of N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (**4b**)

30

The desired product **4b** was obtained in 84% yield (140mg) from **4a** (200mg, 0.39 mmol) according to the general procedure "Z".

MS-ESI: 427 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 65.87% H 6.12% N 5.49%

Determined: C 65.85% H 6.11% N 5.49%

5

c) Synthesis of 2-[2-({acetyl[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate (**4c**)

The desired product **4c** was obtained in 71% yield (102mg) from **4b** (122mg, 0.29 mmol) according to the general procedure "I".

10

MS-ESI: 505 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 57.13% H 4.99% N 5.55%

Determined: C 57.15% H 5.00% N 5.56%

15

d) Synthesis of N-[2-(2-[^{18}F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**4d**)

The desired product (**4d**) was obtained from **4c** according to general procedure "B".

20

e) Synthesis of N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]acetamide (**4e**)

25

The desired product **4e** was obtained from 103 mg (0.5 mmol) 2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-amine (ABCR) and 100 mg (0.5 mmol) **1e** in 74 % yield (159 mg) according to the general procedure "W".

MS-ESI: 429 ($M^+ + 1$, 100).

30

Elementary analysis:

Calculated: C 64.48% H 5.18% N 6.54%

Determined: C 64.47% H 5.19% N 6.53%

--

Example 5

a) Synthesis of N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzyl}acetamide (**5a**)

5

250 mg (1,17 mg) 2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-amine (ABCR) and 327 mg (1,17 mg) 5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzaldehyde (EP1894915A1)

were converted according to general procedure W. The desired product **5a** (442 mg) was obtained in 73% yield.

MS-ESI: 621 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 69.21% H 6.97% N 5.38%

15 Determined: C 69.20% H 6.98% N 5.37%

b) Synthesis of N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (**5b**)

20

The desired product **5b** was obtained in 73% yield (122mg) from **5a** (200mg, 0.38 mmol) according to the general procedure "Z".

MS-ESI: 437 ($M^+ + 1$, 100).

25 Elementary analysis:

Calculated: C 68.79% H 6.47% N 6.42%

Determined: C 68.77% H 6.46% N 6.43%

c) Synthesis of 2-[2-({acetyl[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate (**5c**)

30

The desired product **5c** was obtained in 60% yield (74mg) from **4b** (105mg, 0.24 mmol) according to the general procedure "I".

MS-ESI: 515 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 60.69% H 5.88% N 5.44%

5 Determined: C 60.68% H 5.89% N 5.43%

d) Synthesis of N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(2-[18F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (**5d**)

10 The desired product (**5d**) was obtained from 5c according to general procedure "B".

e) Synthesis of N-[2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-yl]-N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (**5e**)

15 The desired product **5e** was obtained from 108 mg (0.5mg) 2-(2,3-dimethylphenoxy)pyridin-3-amine (ABCR) and 100mg (0.5 mmol) **1e** in 17 % yield (38 mg) according to the general procedure "W".

MS-ESI: 439 ($M^+ + 1$, 100) (Aldrich)

20 Elementary analysis:

Calculated: C 68.48% H 6.21% N 6.39%

Determined: C 68.46% H 6.22% N 6.38%

Example 6

25 a) Synthesis of N-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzyl}-N-(2-phenoxy)pyridin-3-yl)acetamide (**6a**)

244 mg (1.31mmol) 2-(phenoxy)pyridin-3-amine (J. Med. Chem. (2002), 45, 23, 5182) and 367 mg (1.31mmol) 5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]benzaldehyde (EP1894915A1) were converted according to
30 general procedure W. The desired product **6a** was obtained in 50% yield (322mg; 648 micromol).

MS-ESI: 492 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 68.28% H 6.55% N 5.69%

Determined: C 68.27% H 6.56% N 5.68%

5

b) Synthesis of N-[2-(2-hydroxyethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)acetamide (**6b**)

10 The desired product **6b** (438 micromol; 179mg) was obtained in 73% yield from **6a** (295mg, 0.6 mmol) according to the general procedure "Z".

MS-ESI: 409 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

15 Calculated: C 67.63% H 5.92% N 6.86%

Determined: C 67.62% H 5.93% N 6.85%

c) Synthesis of 2-(2-([acetyl(2-phenoxy-pyridin-3-yl)amino]methyl)-4-methoxyphenoxy)ethyl methanesulfonate (**6c**)

20

The desired product **6c** was obtained in 94% yield (146 mg, 0.3 mmol) from **6b** (130mg, 0.32 mmol) according to the general procedure "I".

MS-ESI: 487 ($M^+ + 1$, 100).

25 Elementary analysis:

Calculated: C 59.25% H 5.39% N 5.76%

Determined: C 59.27% H 5.40% N 5.77%

30 d) Synthesis of N-[2-([^{18}F]2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)acetamide (**6d**)

The desired product (**6d**) was obtained from **6c** according to general procedure "B".

50

e) Synthesis of N-[2-(2-fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl]-N-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)acetamide (**6e**)

- 5 The desired product **6e** was obtained from 244 mg (1.31 mmol) 2-(phenoxy)pyridin-3-amine (J. Med. Chem. (2002), 45, 23, 5182) and 260mg (1.31 mmol) **1e** in 82 % yield (442mg) according to the general procedure "W".

MS-ESI: 411 ($M^+ + 1$, 100) (Aldrich)

- 10 Elementary analysis:

Calculated: C 67.31% H 5.65% N 6.83%

Determined: C 67.30% H 5.66% N 6.82%

Example 7

- 15 a) Synthesis of 2-[4-(2-tetrahydropyranyloxy-ethoxy)-phenoxy]-3-nitro-pyridine (**7a**)

The desired product **7a** was synthesized according to a modified procedure by Alsaidi *et al.* (Synthesis; 11; 1980; 921 – 924) using 2-chloro-3-nitro-pyridine
20 (Aldrich) and 4-(2-tetrahydropyranyloxy-ethoxy)-phenol (J. Med. Chem. (1998), 41, 9, 1540-1554). The desired product **7a** was obtained in 76% yield.

MS-ESI: 361 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

- 25 Calculated: C 59.99% H 5.59% N 7.77%

Determined: C 60.00% H 5.58% N 7.75%

b) 2-[4-(2-tetrahydropyranyloxy-ethoxy)-phenoxy]-pyridin-3-ylamine (**7b**)

- 30 The desired product **7b** (526 mg; 1.6 mmol) was obtained from **7a** (722 mg; 2.0 mmol) according to the general procedure "L2".

MS-ESI: 330 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 65.44% H 6.71% N 8.48%

Determined: C 65.42% H 6.70% N 8.47%

- 5 c) Synthesis of N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-(2-{4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]phenoxy}pyridin-3-yl)propanamide (7c)

MS-ESI: 537 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

10 Calculated: C 67.15% H 6.76% N 5.22%

Determined: C 67.12% H 6.75% N 5.21%

The desired product 7c (436 mg) was obtained from 7b (1,21 mmol; 400 mg) and 2,5-dimethoxy-benzaldehyde (Aldrich) according to general procedure W
15 with the exception that not acetic acid anhydride but propionyl chloride was used. The desired product was obtained in 67% yield (0.81 mmol).

d) Synthesis of N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-(2-{4-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethoxy]phenoxy}pyridin-3-yl)propanamide (7d)

20 The desired product 7d was obtained in 75% yield (0.49 mmol; 221mg) from 7c (350mg, 0.65 mmol) according to the general procedure "Z".

MS-ESI: 453 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

25 Calculated: C 66.36% H 6.24% N 6.19%

Determined: C 66.36% H 6.24% N 6.19%

e) Synthesis of 2-[4-({3-[(2,5-dimethoxybenzyl)(propanoyl)amino]pyridin-2-yl}oxy)phenoxy]ethyl 4-methylbenzenesulfonate (7e)

30

MS-ESI: 607 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 63.35% H 5.65% N 4.62%

Determined: C 63.33% H 5.65% N 4.63%

The desired product **7e** (0.26 mmol; 158 mg) was obtained from **7d** (0.33 mmol, 150 mg) according to the general procedure K in 75% yield.

5

f) Synthesis of N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)phenoxy]pyridin-3-yl}propanamide (**7f**)

10 The desired product (**7f**) was obtained from (**7e**) according to general procedure "B".

g) Synthesis of N-(2,5-dimethoxybenzyl)-N-{2-[4-(2-fluoroethoxy)phenoxy]pyridin-3-yl}propanamide (**7g**)

15

The desired product **7g** (48mg; 0.106 mmol) was synthesized from **7f** (0.156 mmol; 94 mg) according to the general procedure "A" in 68% yield

20 MS-ESI: 455 (M⁺ +1, 100).

Elementary analysis:

Calculated: C 66.07% H 5.99% N 6.16%

Determined: C 66.07% H 5.99% N 6.16%

25 Biology

The aim of the present invention was to find an improved F-18 labelled compound in comparison to the current state of the art that can be used to detect activated microglia by means of PET Imaging targeting the peripheral benzodiazepine receptor (PBR) also known as 18 kDa translocator protein (TSPO). As the data of the present invention demonstrate, the compounds [¹⁸F]-**2d** and [¹⁸F]-**5d** surprisingly showed an improved signal-to-background ratio in

30

kainic acid induced brain lesions in rats compared to the known tracers [^{18}F]-FEDAA1106 (3) and [^{18}F]-DPA-714 (1.2).

The biodistribution of [^{18}F]-2d and [^{18}F]-5d was investigated in healthy male NMRI mice (28.3 -35.6 g body weight, n=3 animals per time point) at 2, 5, 30, 60 and 180 / 240 min after intravenous injection of 0.264 MBq [^{18}F]-2d and 0.268 MBq [^{18}F]-5d per animal, respectively. Until the indicated time points urine and faeces were quantitatively collected. At the respective time points the mice were sacrificed and the tissues were removed. [^{18}F]-radioactivity was analyzed in a gamma counter (Tab. 1.1, 2.1 and 1.2, 2.2).

[^{18}F]-2d showed a high initial brain uptake of [^{18}F]-radioactivity ($1.37 \pm 0.04\%$ injected dose/g at 2 min p.i.) and a high initial elimination of ca. 72% of the radioactivity from the brain 30 min p.i. ($0.37 \pm 0.04\%$ injected dose/g; Fig. 1.1) with a 2 min / 30 min ratio of 3.7 (Tab.3). Overall, the amount of radioactivity in blood and brain decreased over the investigated time period. No relevant bone uptake of radioactivity was detected (2.3 % injected dose/g at 180 min). Substantial radioactivity accumulated in organs with a known constitutive PBR expression (e.g. lung, heart, adrenals).

The excretion of radioactivity during the observed time period was mainly via urine (urine $13.09 \pm 1.33\%$ injected dose, faeces $0.59 \pm 0.61\%$ injected dose at 180 min p.i.) (Tab. 1.1).

[^{18}F]-5d showed a high initial brain uptake of [^{18}F]-radioactivity ($1.61 \pm 0.23\%$ injected dose/g at 2 min p.i.) and a high initial elimination of ca. 73% of the radioactivity from the brain 30 min p.i. ($0.44 \pm 0.15\%$ injected dose/g; Fig. 1.2) with a 2 min / 30 min ratio of 3.7 (Tab.3). Overall, the amount of radioactivity in blood and brain decreased over the investigated time period. No relevant bone uptake of radioactivity was detected (2.6 % injected dose/g at 240 min). Substantial radioactivity accumulated in organs with a known constitutive PBR expression (e.g. lung, heart, adrenals).

52

The excretion of radioactivity during the observed time period was mainly via urine (urine 15.24 ± 1.25 % injected dose, faeces 0.74 ± 1.01 % injected dose at 240 min p.i.) (Tab.1.2).

5 Using a rat kainic acid induced epilepsy model and respective sham controls the accumulation of [^{18}F]-2d and [^{18}F]-5d was visualized *ex vivo*. In brief, epilepsy was induced in rats by injecting kainic acid i.p.. At day eight after the start of the kainic acid treatment [^{18}F]-2d and [^{18}F]-5d were injected into the tail vein of the rats and their sham treated controls (PBS instead of kainic acid) at a dose of
10 25.8-35.8 MBq (approximately 1.0 μg) per rat. Thirty minutes after intravenous injection the rats were sacrificed, the brains were taken out, snap frozen and sliced transversally in a cryostat. The slices were exposed to PhosphorImager plates over night. The resulting autoradiographic signals were analyzed qualitatively and quantitatively (Fig. 2.1 A and C, 2.2 A and C). After exposure,
15 the sections were immunohistochemically stained with an Ox-42 antibody (anti CD11b/c) to confirm the kainic acid induced microglia activation (Fig. 2.1 D and H, 2.2 D and H). The signals, located mainly in the hippocampal region as seen by autoradiography from kainic acid treated rats, matched the immunohistochemical signals (Fig. 2.1 D-E and Fig. 2.2 D-E). To determine the
20 specificity of the [^{18}F]-2d and [^{18}F]-5d binding, kainic acid treated rats were co-injected with [^{19}F]-2e and [^{19}F]-5e, respectively. A significantly reduced autoradiographic signal was obtained from these rats in the respective brain regions (Fig. 2.1 B and 2.2 B), while microglia activation could be confirmed in these brain sections by Ox-42 staining (Fig. 2.1 F-G and 2.2 F-G). Sham treated
25 controls received [^{18}F]-2d or [^{18}F]-5d injection only but did not show significant autoradiographic signals in the hippocampus or any other brain region despite those regions with constitutive PBR expression (Fig. 2.1 C and 2.2 C). Immunohistochemistry confirmed the absence of activated microglia (Fig. 2.1 H-I and 2.2 H-I). The autoradiographic signals in the ventricles are due to the
30 known constitutive expression of the PBR in ependymal and choroid plexus cells.

The autoradiographic signals were quantified. The signal intensity in a hippocampal region of interest (ROI) was measured and compared to a ROI in

the cerebellum, that was used as reference region. The signal-to-background ratio was expressed as hippocampus / cerebellum ratio (Tab. 3, Fig. 3) and was higher for 5d (3.0 ± 0.9) and 5e (5.6 ± 1.8) compared to [^{18}F]-FEDAA1106 (1.2 ± 0.2) and [^{18}F]-DPA-714 (2.4 ± 0.5).

5 Surprisingly, the signal-to-background ratio induced by [^{18}F]-2d and [^{18}F]-5d as well as their elimination from the brain was superior to that of known substances as [^{18}F]-FEDAA1106 (3) and [^{18}F]-DPA-714 (1.2) (Tab. 3) while all four compounds are high affinity PBR ligands, that do not bind to the CBR (central diazepam receptor) (Tab.4).

10 **Table 1.1:** Excretion of [^{18}F]-radioactivity via urine and faeces after [^{18}F]-2d injection in normal mice detected via a gamma-counter, given in % injected dose.

15 **Table 1.1:** % injected dose (decay corrected)

Time / Organ:	2 min	5 min	30 min	60min	180 min
Urine	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	1.72 ± 0.08	4.21 ± 0.39	13.09 ± 1.33
Faeces	0.00 ± 0.00	0.02 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.03 ± 0.03	0.59 ± 0.61

20 **Table 1.2:** Excretion of [^{18}F]-radioactivity via urine and faeces after [^{18}F]-5d injection in normal mice detected via a gamma-counter, given in % injected dose.

Table 1.2: % injected dose (decay corrected)

Time / Organ:	2 min	5 min	30 min	60min	240 min
Urine	0.02 ± 0.02	0.04 ± 0.00	2.33 ± 1.20	4.21 ± 0.97	15.24 ± 1.25
Faeces	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.74 ± 1.01

25 **Table 2.1:** Biodistribution of [^{18}F]-radioactivity at different time points after [^{18}F]-2d injection in normal mice detected via a gamma-counter in the respective

organs, given in % injected dose/g (n=3 per time point).. The uptake of the tracer in the different organs is consistent with the known local constitutive expression of the PBR.

5 **Table 2.1: % injected dose/g (decay corrected)**

Time / Organ	2 min	5 min	30 min	60min	180 min
Spleen	1.50±0.20	4.78±0.73	6.98±0.82	6.09±0.50	4.07±0.51
Liver	1.20±0.28	1.41±0.26	1.61±0.43	1.56±0.22	1.29±0.20
Kidney	5.92±1.40	7.45±1.00	10.99±1.08	11.04±0.48	10.63±1.41
Lung	61.50±10.42	34.75±6.56	10.66±0.71	6.31±0.34	4.57±1.44
Bone	0.87±0.11	1.30±0.02	1.67±0.32	1.75±0.09	2.25±0.20
Heart	16.53±0.48	17.09±0.64	7.94±1.52	5.22±0.61	2.78±0.18
Brain	1.37±0.04	0.95±0.07	0.37±0.04	0.34±0.02	0.35±0.02
Fat	0.41±0.49	0.25±0.06	0.46±0.10	0.49±0.06	2.02±1.06
Thyroid	2.15±1.49	2.65±0.58	3.95±0.81	3.88±0.10	3.91±0.75
Muscle	1.23±0.47	1.58±0.52	1.80±0.17	2.34±0.23	1.84±0.29
Skin	0.51±0.14	0.60±0.11	0.98±0.06	1.14±0.06	1.60±0.19
Blood	2.35±0.15	1.44±0.07	0.70±0.14	0.60±0.09	0.66±0.09
Stomach	2.15±1.25	1.89±1.77	3.49±0.45	4.37±0.51	4.37±0.68
Testes	0.48±0.10	0.50±0.15	0.79±0.11	0.84±0.09	1.14±0.11
Adrenals	7.37±2.53	10.39±3.44	15.51±0.48	23.01±8.20	13.74±7.36
Intestine	0.82±0.04	1.36±0.33	2.15±0.62	2.33±0.34	4.28±0.94
Pancreas	1.91±0.33	2.23±0.60	2.85±0.03	2.56±0.26	1.76±0.40

10 **Table 2.2: Biodistribution of [¹⁸F]-radioactivity at different time points after [¹⁸F]-5d injection in normal mice detected via a gamma-counter in the respective organs, given in % injected dose/g (n=3 per time point). The uptake of the tracer in the different organs is consistent with the known local constitutive expression of the PBR.**

Table 2.2: % injected dose/g (decay corrected)

Time / Organ:	2 min	5 min	30 min	60min	240 min
Spleen	1.40±0.06	3.25±0.15	5.68±0.59	5.79±0.10	3.02±0.25
Liver	1.51±0.38	2.19±.31	3.52±1.35	2.35±0.35	1.76±0.23
Kidney	6.15±1.95	8.53±1.50	9.53±0.82	9.57±0.76	6.84±0.69
Lung	65.87±15.87	45.38±5.54	9.83±1.66	6.46±1.07	3.42±0.73
Bone	1.02±0.31	1.41±0.19	2.05±0.08	1.69±0.26	2.59±0.56
Heart	17.21±1.43	18.45±1.69	7.53±2.41	5.76±0.87	2.21±0.24
Brain	1.61±0.23	1.13±0.22	0.44±0.51	0.34±0.06	0.32±0.08
Fat	0.24±0.08	0.24±0.03	0.61±0.26	3.27±0.30	0.86±0.10
Thyroid	3.97±1.12	4.25±0.79	3.81±0.42	3.21±0.75	2.50±0.15
Muscle	1.23±0.27	1.89±0.32	2.14±0.31	2.13±0.21	1.32±0.11
Skin	0.52±0.02	0.79±0.07	1.23±0.21	1.39±0.10	1.47±0.06
Blood	2.75±0.40	2.13±0.23	0.80±0.17	0.75±0.01	0.60±0.07
Stomach	2.03±1.05	3.04±0.49	3.01±0.70	4.21±0.25	3.43±0.54
Testes	0.50±0.01	0.71±0.10	0.75±0.19	0.90±0.10	0.94±0.12
Adrenals	9.90±1.17	28.94±11.26	12.31±0.43	16.66±2.86	13.93±6.07
Intestine	0.77±0.24	1.42±0.02	2.48±0.78	3.31±0.16	3.96±0.16
Pancreas	1.54±0.34	2.37±0.56	2.46±0.19	2.34±0.48	1.41±0.22

Table 3: Comparison of different parameters of [¹⁸F]-2d, [¹⁸F]-5d, [¹⁸F]-FEDAA1106 (3) and [¹⁸F]-DPA-714 (1.2).

5

Table 3:

	[¹⁸ F]- FEDAA1106	[¹⁸ F]- DPA-714	[¹⁸ F] -2d	[¹⁸ F] -5d
Hipp/ Cereb ratio rat kainic acid model: 30 min ex vivo autoradiography	1.2 ± 0.2	2.4 ± 0.5	5.6 ± 1.8	3.0 ± 0.9
Elimination from mouse brain 2min / 30 min ratio	2.0	2.4	3.7	3.7

Table 4: Comparison of different parameters of [¹⁹F]-2e, [¹⁹F]-5e, [¹⁹F]-FEDAA1106 and [¹⁹F]-DPA-714

10

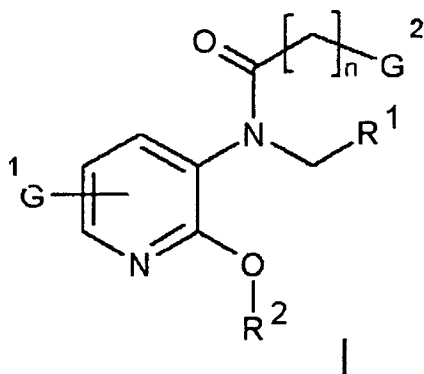
SG

Table 4:

	[¹⁹ F]- FEDAA1106	[¹⁹ F]- DPA-714	[¹⁹ F]- 2e	[¹⁹ F]- 5e
PBR K_i (nM) [³ H]-PK11195	1.5 ± 0.15	1.46 ± 0.12	3.6 ± 1.3	2.57 ± 0.06
CBR K_i (nM) [³ H]-Flumazenil	>20000	>20000	>20000	>20000

5 In particular, the invention relates to

1. A compound of formula I



wherein

10 R^1 and R^2 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of (G^3)aryl, substituted (G^3)aryl, (G^3 -(C_1 - C_8)alkyl)aryl, (G^3 -(C_1 - C_8)alkoxy)aryl, (G^3 -(C_2 - C_8)alkynyl)aryl, (G^3 -(C_2 - C_8)alkenyl)aryl, substituted (G^3 -(C_1 - C_8)alkyl)aryl, substituted (G^3 -(C_1 - C_8)alkoxy)aryl, substituted (G^3 -(C_2 - C_8)alkynyl)aryl and substituted (G^3 -(C_2 - C_8)alkenyl)aryl;

G^1 , G^2 and G^3 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen and L, with the proviso that compounds of formula I contain exactly one L;

L is selected from the group consisting of R^3 , [^{18}F]fluoro and [^{19}F]fluoro;

R^3 is a leaving group;

wherein n is an integer from 0 to 6;

including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

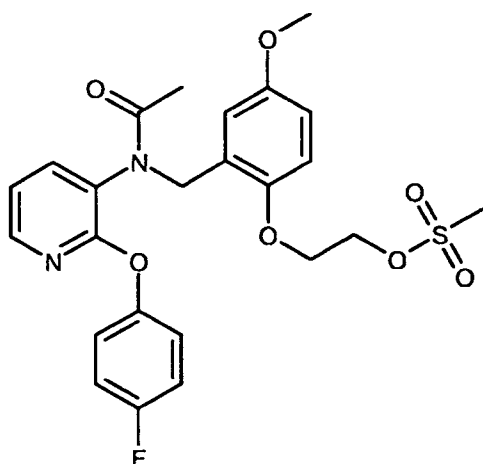
and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

2. The compound according to count 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-I^+(\text{aryl})(X^-)$, $-I^+(\text{heteroaryl})(X^-)$, nitro, $-N^+(\text{Me})_3(X^-)$, halo, in particular chloro, bromo and iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluoromethylsulfonyloxy, nona-fluorobutylsulfonyloxy, (4-bromophenyl)sulfonyloxy, (4-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (2-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (4-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-phenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*butyl-phenyl)sulfonyloxy, and (4-methoxy-phenyl)sulfonyloxy.

3. The compound according to count 2, wherein X^- is selected from the group consisting of anion of an inorganic acid and anion of an organic acid.

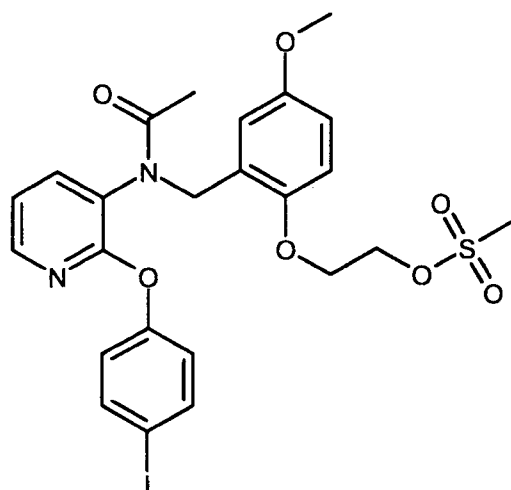
4. The compound according to any of counts 3, wherein X^- is selected from the group consisting of $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $\text{C}_4\text{F}_9\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , iodide anion, bromide anion, chloride anion, perchlorate anion (ClO_4^-), and phosphate anion.

5. A compound according to any of the foregoing counts which is selected from the group of compounds consisting of



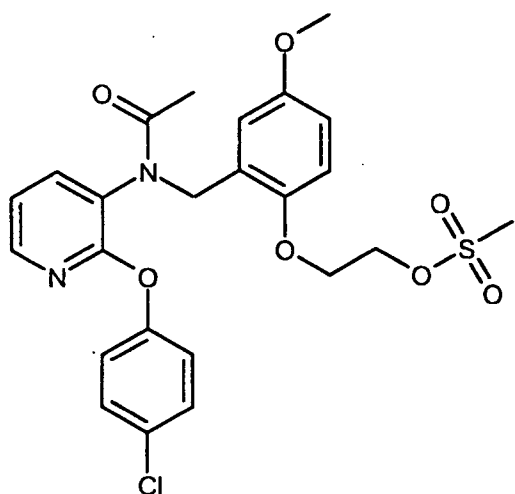
2-[2-({acetyl[2-(4-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]amino}methyl)-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

or



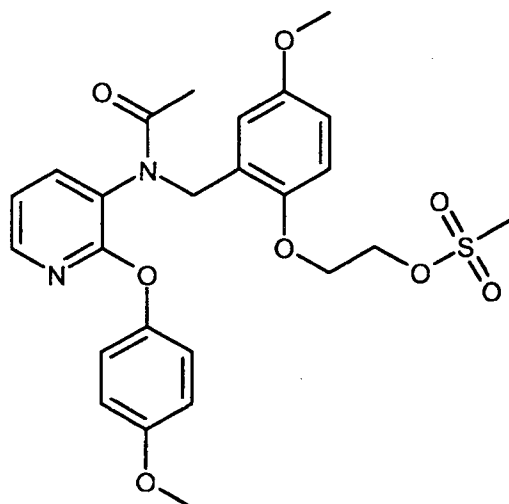
2-[2-({acetyl[2-(4-iodophenoxy)pyridin-
3-yl]amino}methyl)-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

or



2-[2-({acetyl[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

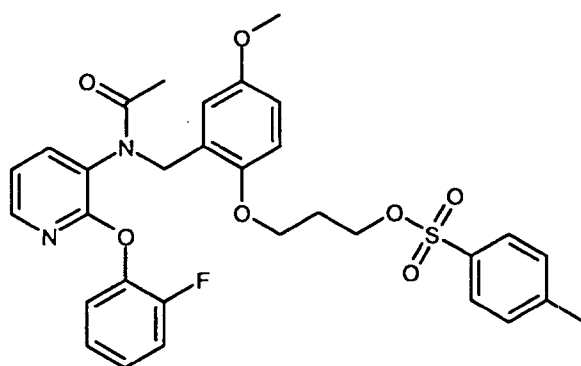
or



2-[2-({acetyl[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

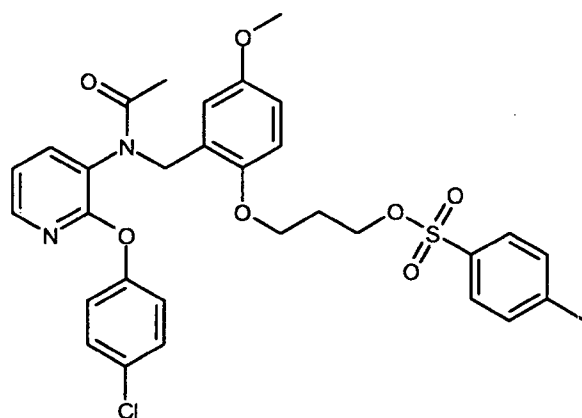
or

SA



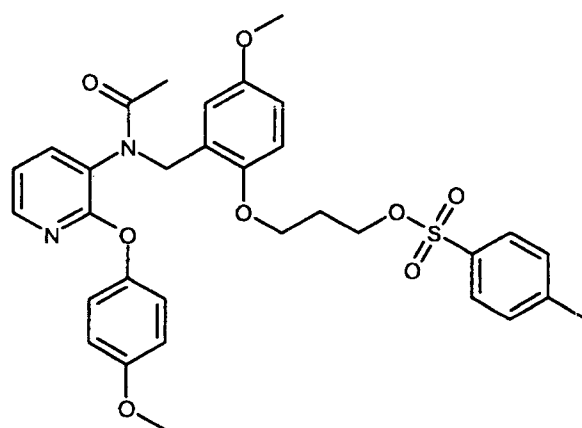
3-[2-((acetyl[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

or



3-[2-((acetyl[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

or

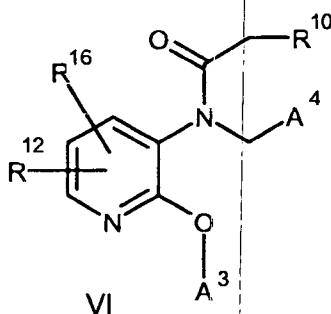


5 3-[2-((acetyl[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

6. A compound of the formula

56

9. The compound according to any of counts 1-4, wherein L is [^{18}F]fluoro or a compound of count 5, 6 or 7 wherein the mesyloxy-group and the tosyloxy-group is replaced by [^{18}F]fluoro.
- 5 10. The compound according to any of counts 1-4, wherein L is [^{19}F]fluoro or a compound of count 5, 6 or 7, wherein the mesyloxy-group and the tosyloxy-group is replaced by [^{19}F]fluoro.
11. A method of synthesis of a compound as defined in count 9 or 10, in
10 which a compound according to count 1-8 is reacted with an F-fluorinating agent, wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$ or ^{19}F .
12. The method according to count 11, wherein said F-fluorinating agent is a compound consisting of F-anions, preferably a compound selected from the
15 group consisting of 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane K F, i.e. crownether salt Kryptofix KF, KF, HF, KH F₂, CsF, NaF and tetraalkylammonium salts of F, such as [^{18}F]tetrabutylammonium fluoride, and wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$ or ^{19}F .
- 20 13. A compound of formula VI



25

wherein

R¹⁰ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl and hydrogen;

R^{16} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

5 A^3 and A^4 are the same or different and of the structure (R¹²)(R⁴)(R⁵)phenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy;

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} .

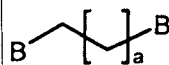
10

R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

15 including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures, and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

20 14. A method of synthesis of a compound as defined in count 9 or count 10, consisting of the steps:

- F-fluorinating a compound of formula V

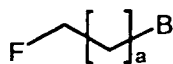


V

25

formula V

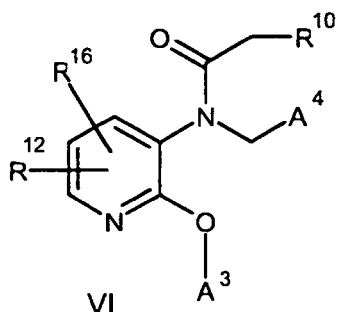
with an F-fluorinating agent to yield a compound of formula IV,



IV

formula IV

- substituting said compound of formula IV with a compound of formula VI



wherein F in Formula IV is [^{18}F]fluoro or [^{19}F]fluoro,
a is an integer from 0 to 5,

B is a leaving group,

R^{10} is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl and hydrogen;

R^{16} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

A^3 and A^4 are the same or different and of the structure (R¹²)(R⁴)(R⁵)phenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy,

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} ;

R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

--
and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof

and

5

wherein said F-fluorinating agent is as defined in count 10,

and wherein $F = {}^{18}\text{F}$ or ${}^{19}\text{F}$,

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} .

10 15. The method according to count 14, wherein B is selected from the group consisting of iodo, bromo, chloro, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethylsulfonyloxy, and nona-fluorobutylsulfonyloxy.

15 16. A composition consisting of a compound according to any of counts 1-10 and 13 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

17. The composition according to count 16, wherein said compound is a compound according to count 9.

20 18. The composition according to count 16, wherein said compound is a compound according to count 10.

19. The composition according to count 16, wherein said compound is a compound according to count 8.

25

20. The composition according to count 16, wherein said compound is a compound according to count 13.

30 21. A compound according to any of counts 1-10, preferably a compound according to count 8 or 9, 31 or 32 or a composition according to any of counts 16, 17, 18, 19, 20 or 36 as a pharmaceutical or diagnostic agent or imaging agent.

60

22. Use of a compound according to any of counts 1-10, preferably a compound according to count 9, 10, 31 or 32 or a composition according to any of counts 16, 17, 18, 19 or 20 for the manufacture of a medicament for the treatment and/or diagnosis and/or imaging of diseases of the central nervous system (CNS).

23. A compound according to count 9, 31 or 32 or a composition according to count 17 or 36 for use as a diagnostic agent or imaging agent, in particular for diseases of the central nervous system.

24. A kit consisting of a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound according to

a) count 5 or count 8,

b) count 13 or

b) formula V and VI, as defined in any of counts 14-15.

25. A method for detecting the presence of peripheral benzodiazepine receptor (translocator protein) in a patient's body, preferably for imaging a disease of the central nervous system in a patient, consisting of:

introducing into a patient's body a detectable amount of a compound according to count 9, 32 or 33 or a composition according to count 17 or 36,

and detecting said compound or said composition by positron emission tomography (PET).

Preferred diseases of the central nervous system are Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis.

26. A method of treatment of a disease of the central nervous system consisting of the step of introducing into a patient a suitable quantity of a compound according to any of counts 1-10 and 13, preferably of a compound according to count 9 or 10.

Preferred central nervous diseases are Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis.

27. A method of monitoring the therapy effect on a patient of a therapeutic
5 agent useful for the treatment of a neurodegenerative disorder by imaging a patient treated with the agent using a compound according to count 9, 32 or 33.

The method of imaging is preferably PET.

10 28. A method for monitoring the response to a therapy in a mammal having a neurodegenerative disorder, consisting of the steps

- a) imaging a mammal using a radio labelled peripheral benzodiazepine receptor ligand according to count 9, 32 or 33
- 15 b) administering in a mammal in need thereof at least one agent suitable for therapy of a neurodegenerative disease,
- c) imaging the mammal of step b) using the compound of a),
- d) comparing the level of CNS neuroinflammation using the signals obtained by the radio labelled peripheral benzodiazepine receptor ligand.

20 29. A method according to count 25, wherein steps a), b), and/or c) are repeated as necessary.

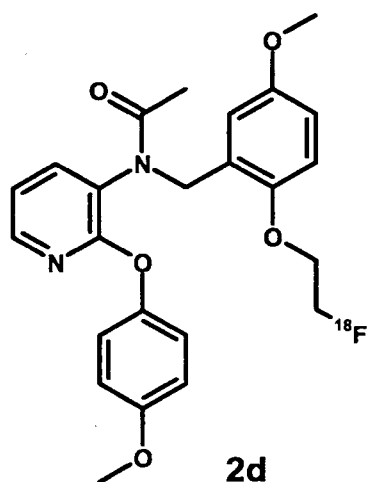
25 The neurodegenerative disorder of counts 26 - 28 is preferably selected from the group of disorders consisting of Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis.

30 30. Compounds of count 9, 32 or 33 and related derivatives, wherein ^{18}F is replaced by iodo (e.g. I-123). These compounds are suited as imaging agents for SPECT applications.

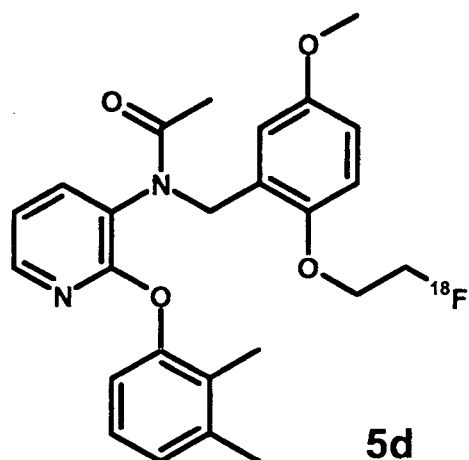
31. Use of the compounds of count 27 in SPECT applications.

61

32. A compound according to count 9 having the structure



5 33. A compound according to count 9 having the structure



34. A compound according to counts 32 and 33 as a diagnostic compound.

10

35. A compound according to counts 32 and 33 as a diagnostic compound useful for PET imaging of Alzheimer's disease.

36. A pharmaceutical or diagnostic composition comprising a compound according to counts 32 and 33.

15

37. A diagnostic composition according to count 36 for PET imaging of Alzheimer's Disease.

38. A kit comprising a sealed vial comprising a compound according to counts 32 or 33.

5 39. A pharmaceutical or diagnostic composition comprising a compound according to count 9.

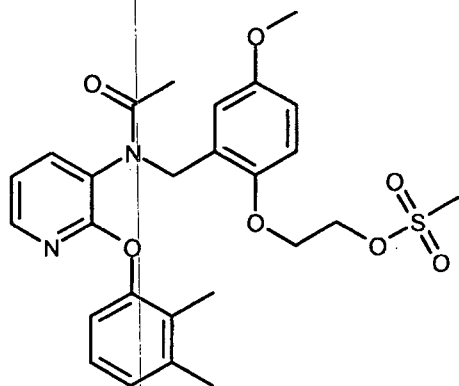
40. A diagnostic composition comprising a compound according to claim 9 for PET imaging.

10 41. A diagnostic composition according to count 40 for imaging of a neural or CNS disease.

15 42. A diagnostic composition according to count 41, wherein the disease is Alzheimer's Disease.

43. A method of synthesizing a compound according to count 32 or 33 comprising the steps of reacting a suitable precursor molecule with a F-18 fluorinating agent.

20 44. A method of synthesizing a compound according to count 33, comprising fluorinating a compound having the formula



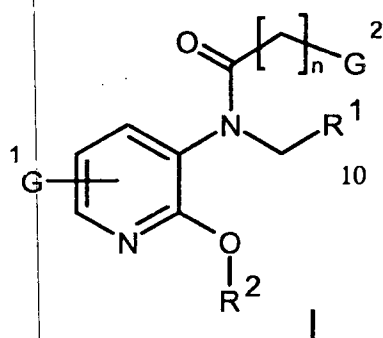
with a suitable F-18 fluorinating agent.



Furthermore the compounds according to count 9, 10, 31 or 32 or the compositions according to count 17 or 36 are useful in the diagnosis of rheumatoid arthritis. In a preferred embodiment, the method of diagnosing rheumatoid arthritis is PET imaging.

Claims

- 5 1. A compound of formula I



15 wherein

R^1 and R^2 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of (G^3)aryl, substituted (G^3)aryl, (G^3 -(C_1 - C_8)alkyl)aryl, (G^3 -(C_1 - C_8)alkoxy)aryl, (G^3 -(C_2 - C_8)alkynyl)aryl, (G^3 -(C_2 - C_8)alkenyl)aryl, substituted (G^3 -(C_1 - C_8)alkyl)aryl, substituted (G^3 -(C_1 - C_8)alkoxy)aryl, substituted (G^3 -(C_2 - C_8)alkynyl)aryl and substituted (G^3 -(C_2 - C_8)alkenyl)aryl;

G^1 , G^2 and G^3 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen and L,

25 with the proviso that compounds of formula I contain exactly one L;

L is selected from the group consisting of R^3 , [^{18}F]fluoro and [^{19}F]fluoro;

30 R^3 is a leaving group;

wherein n is an integer from 0 to 6;



including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

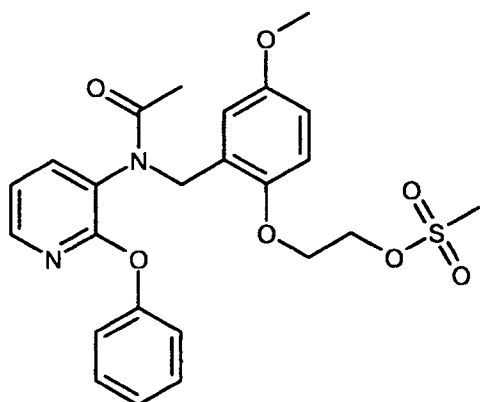
and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R^3 is selected from the group consisting of $-I^+(\text{aryl})(X^-)$, $-I^+(\text{heteroaryl})(X^-)$, nitro, $-N^+(\text{Me})_3(X^-)$, halo, in particular chloro, bromo and iodo, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethylsulfonyloxy, nona-fluorobutylsulfonyloxy, (4-bromophenyl)sulfonyloxy, (4-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (2-nitro-phenyl)sulfonyloxy, (4-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-tri-isopropyl-phenyl)sulfonyloxy, (2,4,6-trimethyl-phenyl)sulfonyloxy, (4-*tert*butyl-phenyl)sulfonyloxy, and (4-methoxy-phenyl)sulfonyloxy.

3. The compound according to claim 2, wherein X^- is selected from the group consisting of anion of an inorganic acid and anion of an organic acid.

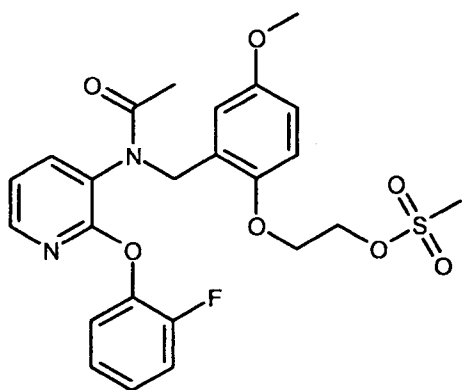
4. The compound according to any of claims 3, wherein X^- is selected from the group consisting of $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $\text{C}_4\text{F}_9\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , iodide anion, bromide anion, chloride anion, perchlorate anion (ClO_4^-), and phosphate anion.

5. A compound according to any of the foregoing claims which is selected from the group of compounds consisting of



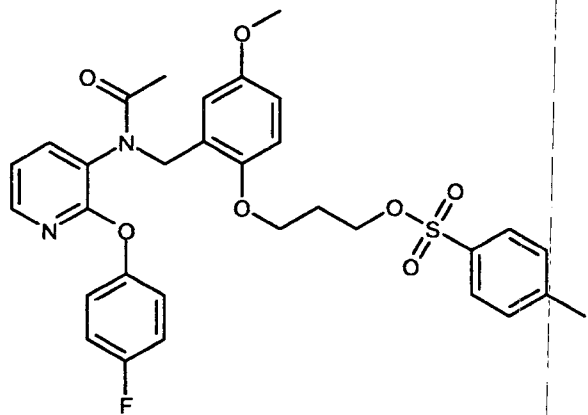
2-(2-([acetyl(2-phenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxyethyl methanesulfonate

or



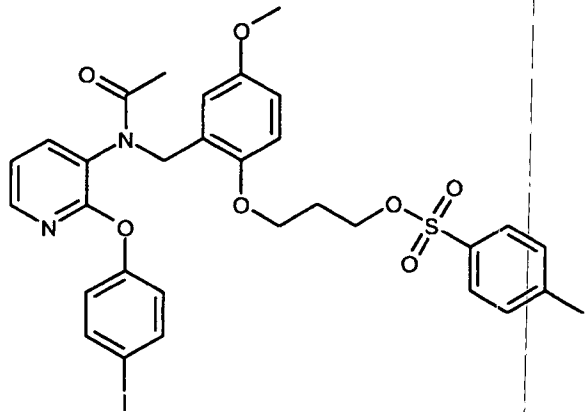
2-[2-({acetyl[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino}methyl)-4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

or



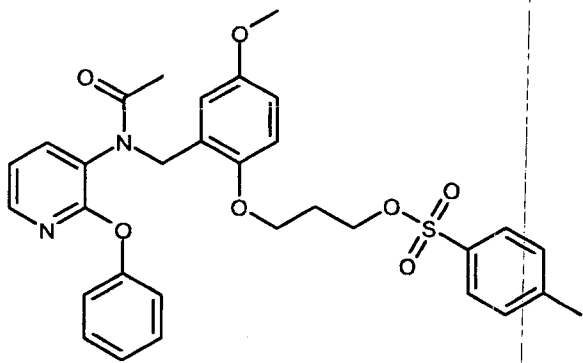
3-[2-((acetyl[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

or



3-[2-((acetyl[2-(4-iodophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

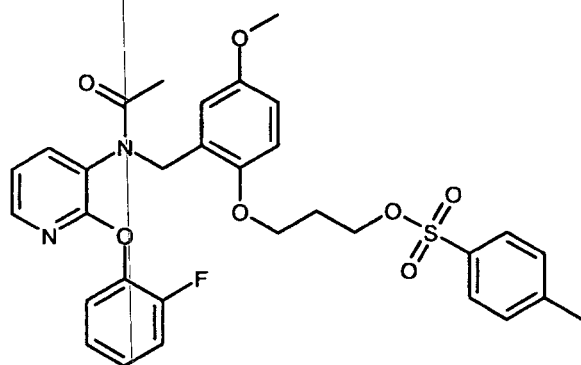
or



3-[2-((acetyl[2-(phenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

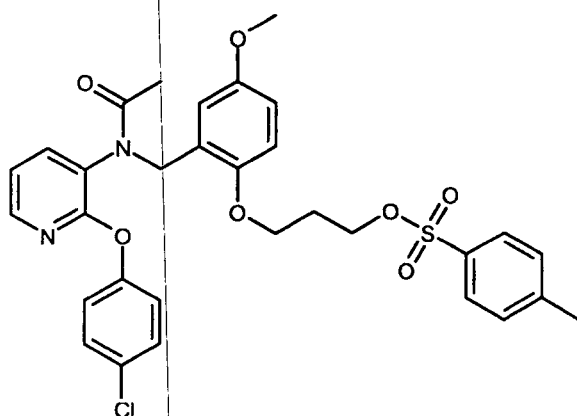
or

5



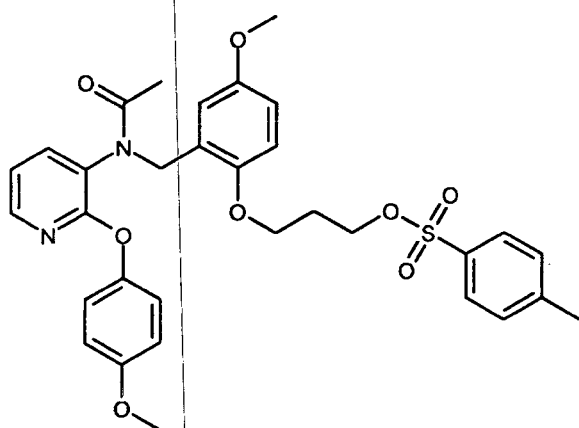
3-[2-((acetyl[2-(2-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

or



3-[2-((acetyl[2-(4-chlorophenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

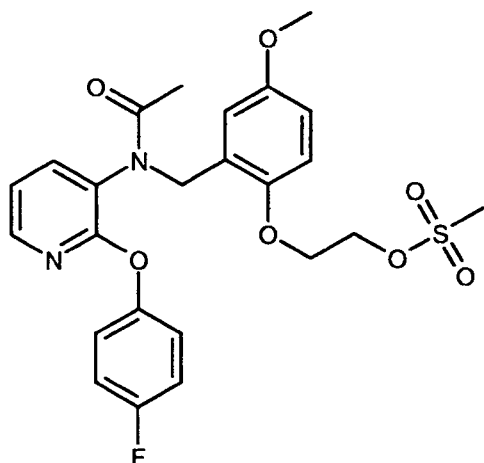
or



5 3-[2-((acetyl[2-(4-methoxyphenoxy)pyridin-3-yl]amino)methyl)-4-methoxyphenoxy]propyl 4-methylbenzenesulfonate

6. A compound of the formula

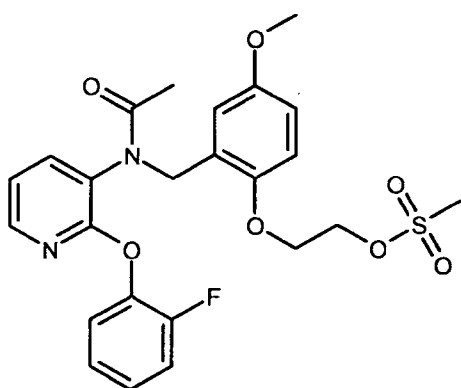
66



2-[2-({acetyl[2-(4-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]amino}methyl)-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

7. A compound of the formula

5



2-[2-({acetyl[2-(2-fluorophenoxy)
pyridin-3-yl]amino}methyl)-
4-methoxyphenoxy]ethyl methanesulfonate

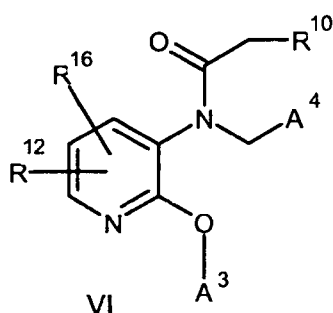
- 10 8. The compound according to any of claims 1-4, wherein L is [^{18}F]fluoro or a compound of claim 5, 6 or 7 wherein the mesyloxy-group and the tosyloxy-group is replaced by [^{18}F]fluoro.

9. The compound according to any of claims 1-4, wherein L is [^{19}F]fluoro or a compound of claim 5, 6 or 7, wherein the mesyloxy-group and the tosyloxy-group is replaced by [^{19}F]fluoro.

10. A method of synthesis of a compound as defined in claim 8 or 9, in which a compound according to claim 1-7 is reacted with an F-fluorinating agent, wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$ or ^{19}F .

11. The method according to claim 10, wherein said F-fluorinating agent is a compound consisting of F-anions, preferably a compound selected from the group consisting of 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane K F, i.e. crownether salt Kryptofix KF, KF, HF, KH F₂, CsF, NaF and tetraalkylammonium salts of F, such as N(butyl)₄F (tetrabutylammonium fluoride), and wherein $\text{F} = ^{18}\text{F}$ or ^{19}F .

12. A compound of formula VI



wherein

R¹⁰ is selected from the group consisting of (C₁-C₆)alkyl and hydrogen;

R¹⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C₁-C₅)alkyl, (C₂-C₅)alkynyl, (C₂-C₅)alkenyl and (C₁-C₅)alkoxy;

A^3 and A^4 are the same or different and of the structure $(R^{12})(R^4)(R^5)$ phenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy,

5 with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} ;

R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, (C_1-C_5) alkyl, (C_2-C_5) alkynyl, (C_2-C_5) alkenyl and (C_1-C_5) alkoxy;

10

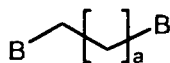
including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures, and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof.

15

13. A method of synthesis of a compound as defined in claim 8 or claim 9, consisting of the steps:

- F-fluorinating a compound of formula V

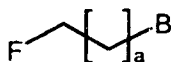
20



V

formula V

with an F-fluorinating agent to yield a compound of formula IV,

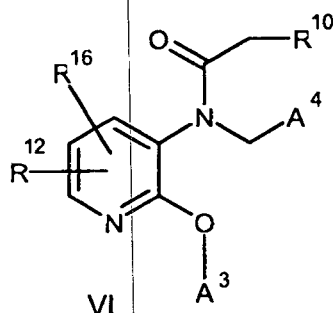


IV

25

formula IV

- substituting said compound of formula IV with a compound of formula VI



wherein F in Formula IV is [^{18}F]fluoro or [^{19}F]fluoro,
a is an integer from 0 to 5,

5

B is a leaving group,

R^{10} is selected from the group consisting of ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl and hydrogen;

10 R^{16} is selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkyl, ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alkynyl), ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alkenyl and ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkoxy;

A^3 and A^4 are the same or different and of the structure $(\text{R}^{12})(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{phenyl}$;

15 R^{12} is selected from the group consisting of R^{13} and hydrogen;

R^{13} is hydroxy,

with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{13} ;

20 R^4 and R^5 are independently and individually, at each occurrence, selected from the group consisting of hydrogen, halo, trifluoromethyl, ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkyl, ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alkynyl), ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alkenyl and ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alkoxy;

including all isomeric forms of said compound, including but not limited to enantiomers and diastereoisomers as well as racemic mixtures,

25 and any pharmaceutically acceptable salt, ester, amide, complex or prodrug thereof

and

wherein said F-fluorinating agent is as defined in claim 10,
and wherein $F = {}^{18}\text{F}$ or ${}^{19}\text{F}$,
with the proviso that compounds of formula VI contain exactly one R^{12} , that is
5 hydroxyl.

14. The method according to claim 14, wherein B is selected from the group
consisting of iodo, bromo, chloro, mesyloxy, tosyloxy, trifluormethylsulfonyloxy,
and nona-fluorobutylsulfonyloxy.

10

15. A composition consisting of a compound according to any of claims 1-9
and 12 and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

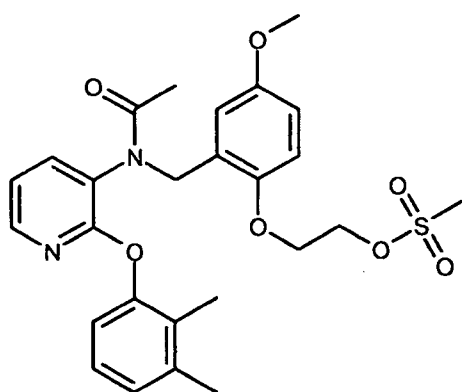
16. A compound according to any of claims 1-9, or a composition according
15 to any of claims 15 as a pharmaceutical or diagnostic agent or imaging agent.

17. A compound according to claim 8 or a composition according to claim 15,
wherein the composition comprises a compound according to claim 8 for use as
a diagnostic agent or imaging agent, in particular for diseases of the central
20 nervous system.

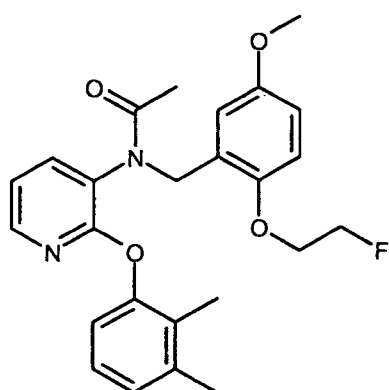
18. A kit consisting of a sealed vial containing a predetermined quantity of a
compound according to
a) claim 5 or claim 1-4 with the proviso that L is not fluoro,
25 b) claim 12 or
b) formula V and VI, as defined in any of claims 12-13.

19. A method for detecting the presence of peripheral benzodiazepine
receptor (translocator protein) in a patient's body, consisting of:
30 introducing into a patient's body a detectable amount of a compound according
to claim 8 or a composition according to claim 15 wherein the composition
comprises a compound of claim 8,

69

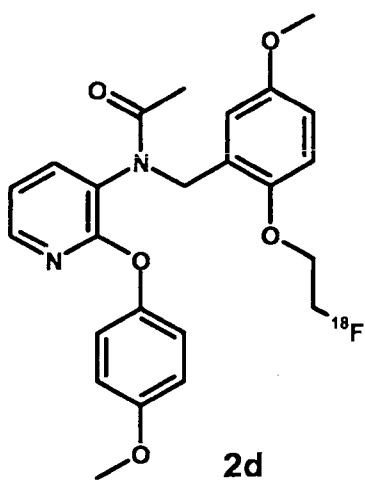


and



5

21. A compound having the structure



2d

10 22. A compound having the structure

Figures:

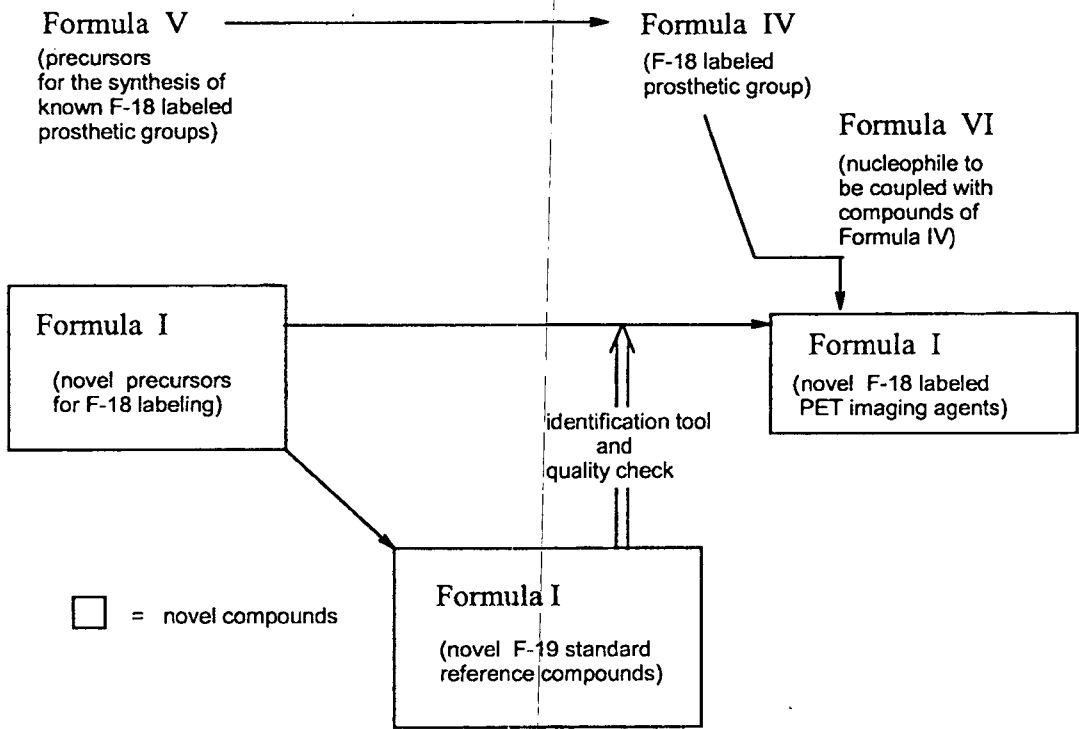
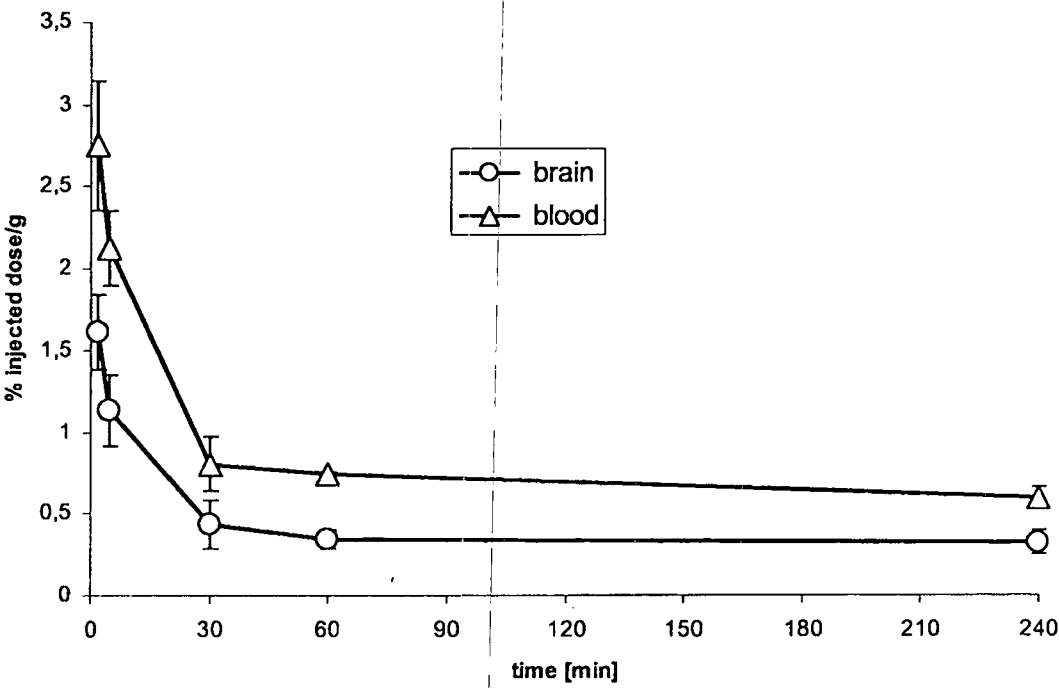


Fig. 1

Figure 1.2



Handwritten signature or mark.

Figure 2.1

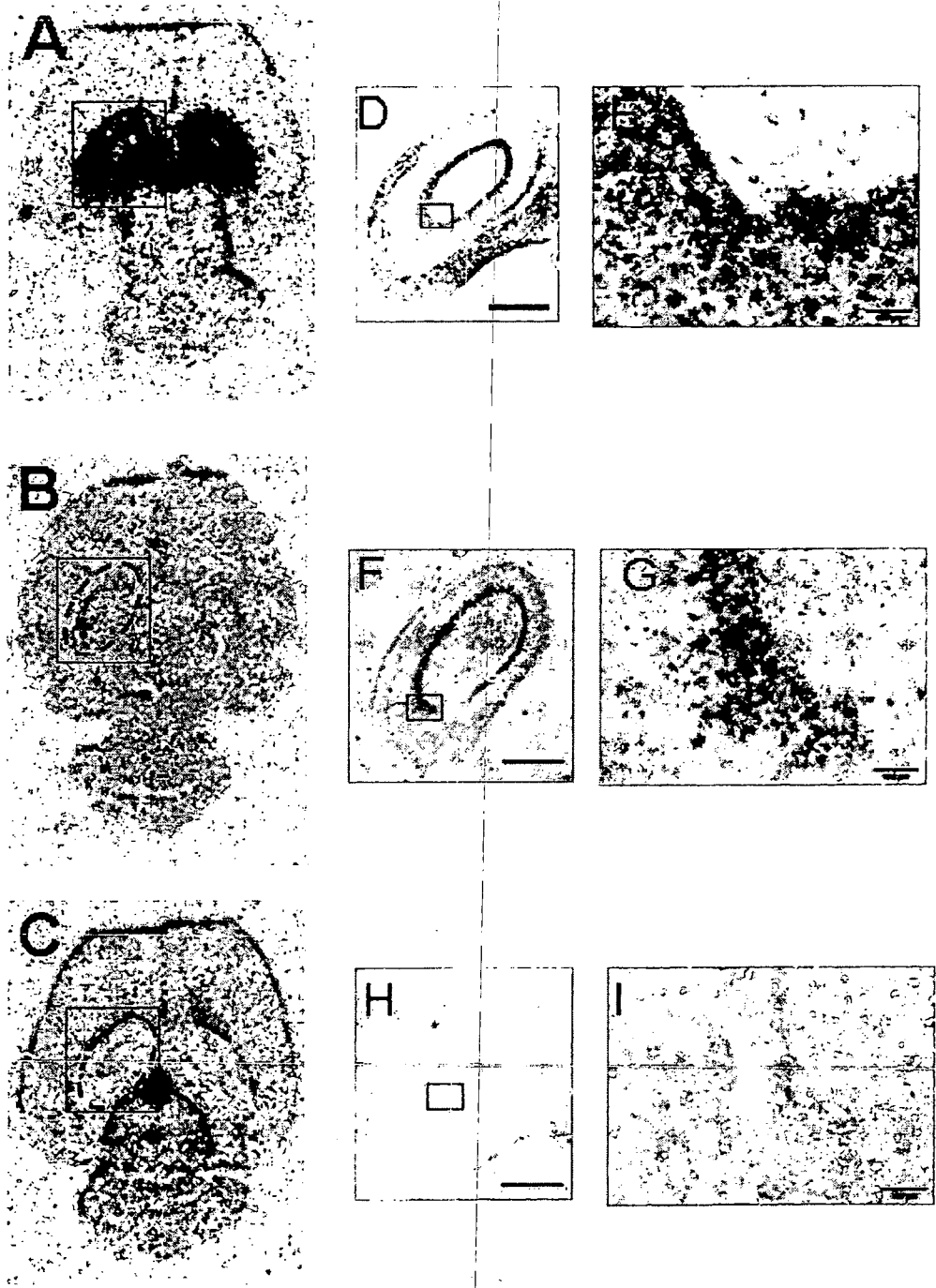
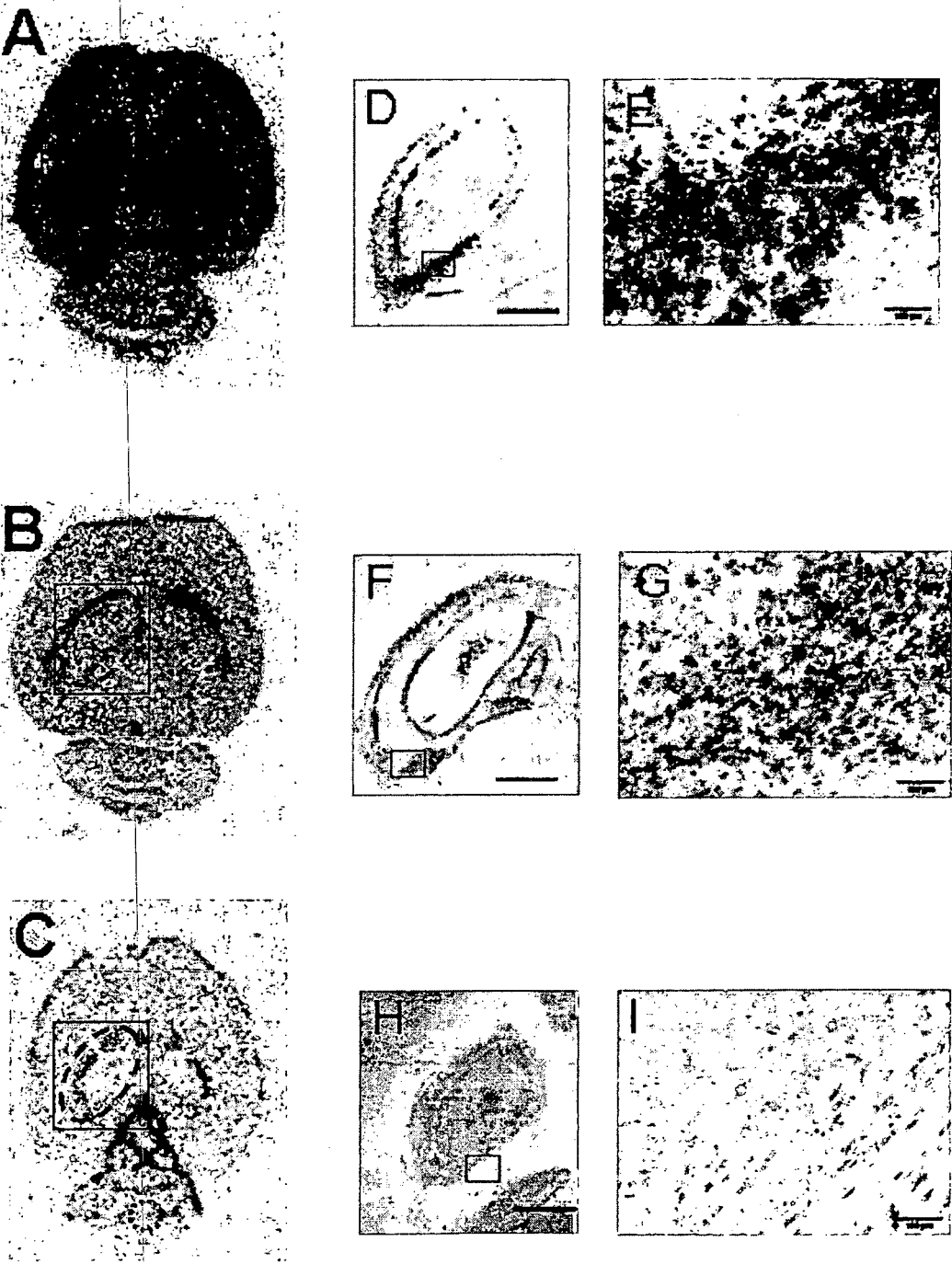
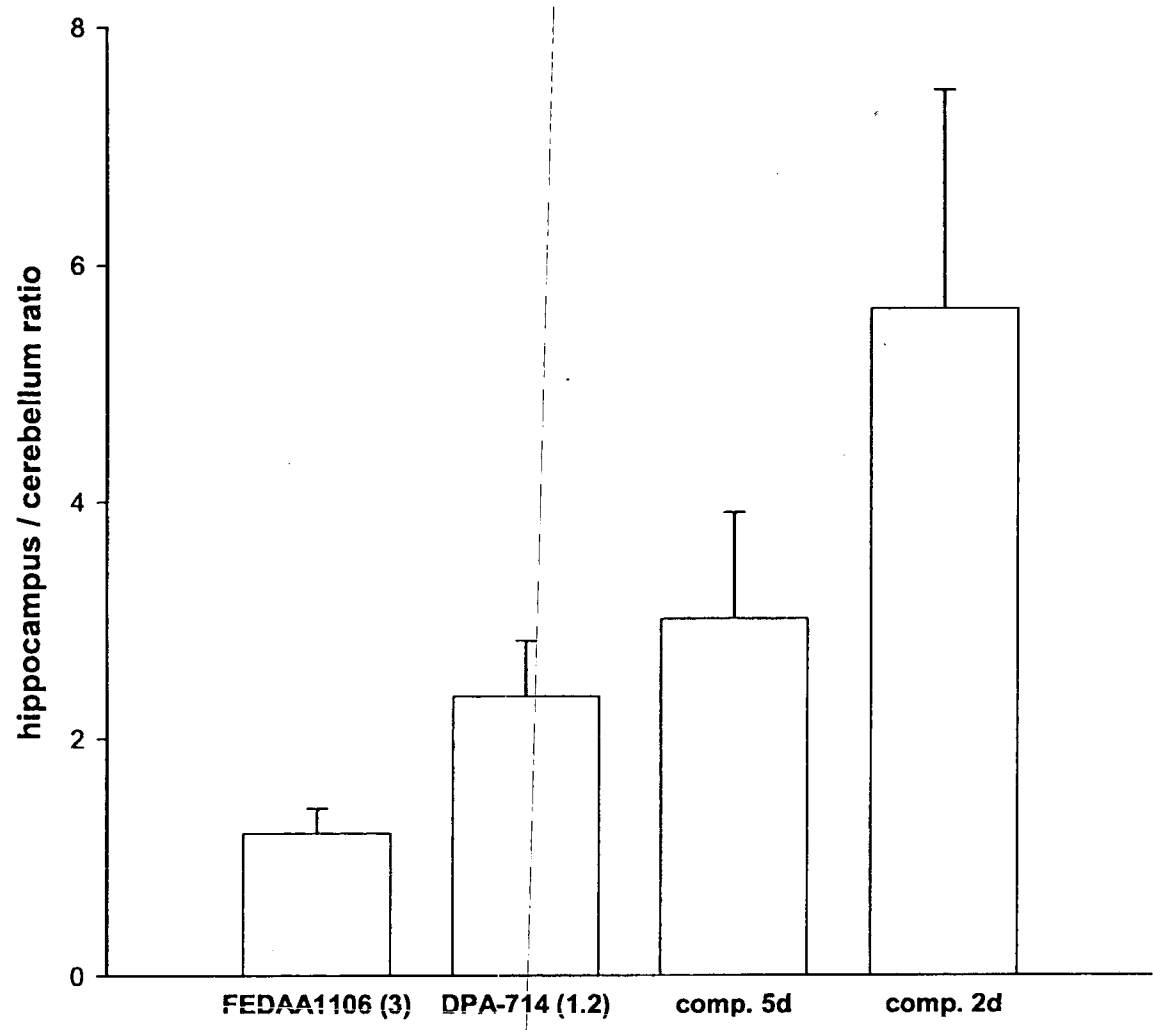


Figure 2.2





5 Figure 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/005651

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/81 A61K31/44 C07B59/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WILSON ET AL: "Radiosynthesis and initial evaluation of [^{18} F]-FEPPA for PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors" NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY, ELSEVIER, NY, US, vol. 35, no. 3, 17 March 2008 (2008-03-17), pages 305-314, XP022537631 ISSN: 0969-8051 the whole document	1-24
Y	JP 2000 001476 A (TAISHO PHARMA CO LTD; NIHON NOHYAKU CO LTD) 7 January 2000 (2000-01-07) cited in the application compound 7	1-24
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *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)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *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
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2009

Date of mailing of the international search report

11/11/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/005651

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2004/138310 A1 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) the whole document	1-24
Y	WO 2007/060517 A (GE HEALTHCARE LTD [GB]; KARIMI FARHAD [SE]; LANGSTROM BENGT [SE]; RAHM) 31 May 2007 (2007-05-31) the whole document	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/005651

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000001476 A	07-01-2000	NONE	
US 2004138310 A1	15-07-2004	NONE	
WO 2007060517 A	31-05-2007	US 2008293969 A1	27-11-2008

- 29
- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 11 de febrero de 2010**
(11.02.2010)
(10) **Número de publicación internacional: WO 2010/015387 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07D 213/81 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2009/005651**
(22) **Fecha de presentación internacional: 5 de agosto de 2009 (05.08.2009)**
(25) **Idioma de la presentación: inglés**
(26) **Idioma de la publicación: inglés**
(30) **Datos de la prioridad:**
08161903.3 6 de agosto de 2008 (06.08.2008) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de**
US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; e**
(75) **Inventores/Solicitantes (solamente para US): LEHMANN, Lutz**
[DE/DE]; Rottscheidter Str. 32, 42329 Wuppertal (DE). THIELE, Andrea
[DE/DE]; Hörstenweg 46, 13125 Berlin (DE). HEINRICH, Tobias [DE/DE];
Holwedestr. 1, 13507 Berlin (DE). VOLLMER, Sonja [DE/DE]; Karl-Marx-
Strasse 54, 14352 Kleinmachnow (DE).
(74) **Agente: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al.;**
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario,
para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario,
para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publicado: con el informe de búsqueda internacional

(54) **Título:** DAA-PIRIDINA COMO LIGANDO DEL RECEPTOR PERIFÉRICO DE BENZODIAZEPINA PARA EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y PARA EL TRATAMIENTO FARMACÉUTICO

(57) **Resumen:**

Compuestos nuevos adecuados para marcar o ya marcados con ^{18}F , con métodos para preparar tales compuestos, con composiciones que comprenden dichos compuestos, con conjuntos de elementos que comprenden dichos compuestos o composiciones y con los usos de dichos compuestos, composiciones o conjuntos de elementos en terapias y para diagnóstico por imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET).

DAA-PIRIDINA COMO LIGANDO DEL RECEPTOR PERIFÉRICO DE BENZODIAZEPINA PARA EL DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES Y PARA EL TRATAMIENTO FARMACÉUTICO

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con compuestos nuevos adecuados para marcar o ya marcados con ^{18}F , con métodos para preparar tales compuestos, con composiciones que comprenden dichos compuestos, con conjuntos de elementos que comprenden dichos compuestos o composiciones y con los usos de dichos compuestos, composiciones o conjuntos de elementos en terapias y para diagnóstico por imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET).

Antecedentes técnicos

El diagnóstico por imágenes molecular presenta un gran potencial para detectar el progreso de una enfermedad o la eficacia terapéutica antes que la mayoría de los métodos convencional en los campos de la oncología, neurología y cardiología. Entre las diversas tecnologías de diagnóstico por imágenes molecular prometedoras que se han desarrollado, tales como diagnóstico por imágenes ópticas, MRI, SPECT y PET, la del PET es de particular interés para el desarrollo de drogas debido a su gran sensibilidad y capacidad para proveer datos cuantitativos y cinéticos.

Por ejemplo los isótopos emisores de positrones incluyen carbono, iodo, flúor, nitrógeno y oxígeno. Estos isótopos pueden reemplazar a sus contrapartes no radioactivas en los compuestos blanco para producir marcas que funcionan biológicamente y que son químicamente idénticas a las moléculas originales para el diagnóstico por imágenes con PET. Entre estos isótopos, el ^{18}F es el isótopo de marcación más conveniente debido a su vida media relativamente prolongada (111 min) lo que permite preparar las

marcas de diagnóstico y el subsiguiente estudio de procesos bioquímicos. Además, su baja energía β^+ (634 keV) también resulta ventajosa.

La reacción de fluoración nucleofílica aromática y alifática con flúor [^{18}F] es de gran importancia para los radiofármacos marcados con flúor [^{18}F] que se usan como agentes para el diagnóstico por imágenes *in vivo* para atacar y visualizar enfermedades, p.ej., tumores sólidos o enfermedades del cerebro. Un objetivo técnico muy importante del uso de radiofármacos marcados con flúor [^{18}F] es la preparación y la administración rápida del compuesto radiactivo, debido al hecho de que los isótopos de ^{18}F tienen una vida media corta, de aproximadamente 111 minutos solamente.

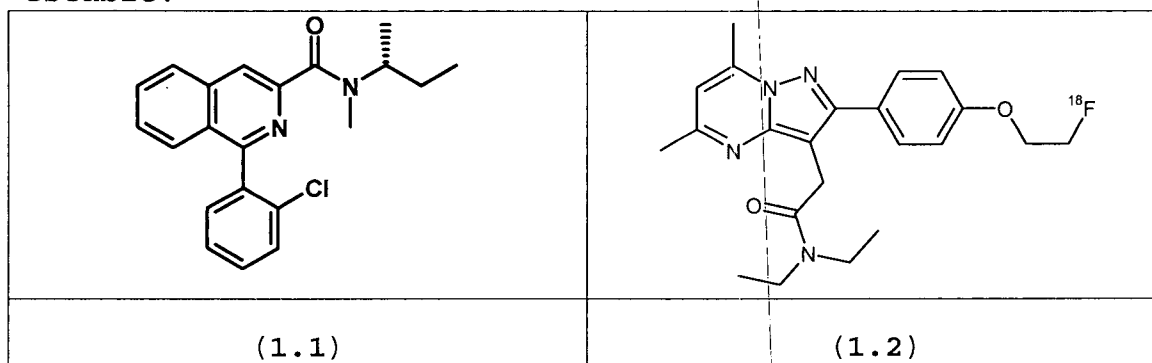
Hay algunos métodos conocidos para introducir F-18 en un anillo aromático (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs.15-50). Uno de los últimos descubrimientos es el reemplazo de un grupo saliente de iodonio por [^{18}F]fluoruro, compárese por ejemplo WO2005061415(A1), WO2005097713(A1), WO2007010534(A2), WO2007073200(A1) y WO2007141529(A1).

El receptor periférico de benzodiazepinas (PBR) se expresa en la mayoría de los órganos y se ha informado que su expresión está incrementada en la microglía activada en el cerebro que comprende el tipo más pequeño de células gliales que actúan como las células inmunes del sistema nervioso central (CNS). La microglía está relacionada con otras células fagocíticas incluyendo macrófagos y células dendríticas. Se cree que la microglía comprende

células altamente móviles que cumplen numerosos roles importantes en la protección del sistema nervioso. También se cree que cumplen un rol en los trastornos neurodegenerativos tales como mal de Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica. La microglía es responsable de la producción de una reacción inflamatoria frente a injurias (*J. Neuroinflammation*, 2004, Jul 30;1(1):14.).

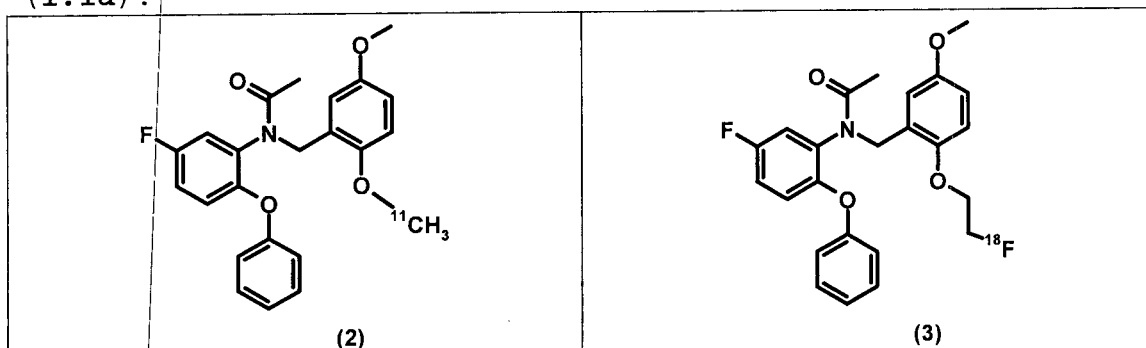
Una meta importante del diseño de un trazador CNS-PET suficiente es la optimización de la farmacocinética en el cerebro. Por consiguiente, el ligando PET debería ingresar rápidamente en el cerebro y en una cantidad suficiente. Una gran fracción de estas moléculas debería unirse luego fuertemente al blanco. A continuación, aquellas moléculas que no se han unido deberían ser eliminadas del área circundante ("lavados" del cerebro) con el fin de obtener una imagen con una relación alta de señal a valor basal.

La versión marcada con el isótopo C-11 de PK11195 (1a) se ha utilizado ampliamente para el diagnóstico por imágenes *in vivo* de neuroinflamación y de los PBR, pero su señal en el cerebro no era suficientemente alta como para realizar un análisis cuantitativo estable.



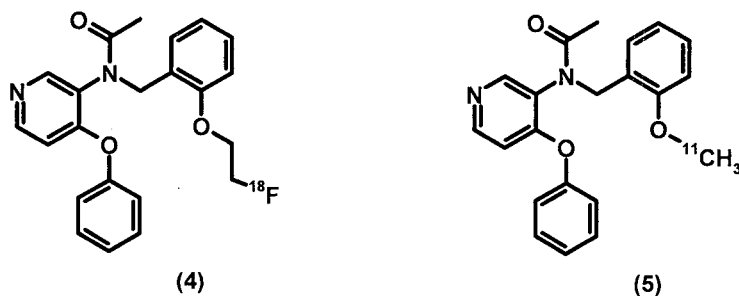
Además, se ha demostrado que es posible desarrollar ligandos emisores de positrones superiores, como [^{18}F]DPA714 (1.2), [^{11}C]DAA1106 (2) (p.ej. *Eur J Pharmacol.* 1999 Abr 29;371(2-3):197-204

y *Life Sci.* 1999;64(16):1455-64) y [^{18}F]fluoroetil-DAA1106 (3) (por ejemplo *J. Nucl. Med.*, (2006), 47, 43-50), para visualizar los PBR: Los compuestos 2 y 3 tienen una mayor afinidad de unión al PBR y una mayor acumulación en el cerebro que [^{11}C]PK11195 (1.1a).



La versión no radioactiva del compuesto 2 es reivindicada por la familia de patentes relacionada con WO99/006353, en tanto el compuesto 3 es reivindicado por la familia de patentes relacionada con US 6.870.069.

Recientemente, se han publicado nuevos ligandos PBR marcados con [F-18] y [C-11], denominados [^{18}F]FEPPA, (4) y (5), respectivamente (*Nuclear Medicine and Biology*, 35, (2008), 305-314 y *J. Med. Chem.* (2008), 51, 17-30, respectivamente). "[^{18}F]-FEPPA [compuesto 4] mostró una captación moderada en cerebro [valor de captación estándar (SUV) de 0,6 a los 5 min] y un lavado lento (SUV de 0,35 después de 60 min)" (cita de *Nuclear Medicine and Biology*, 35, (2008)). Por consiguiente, el compuesto 4 conduce a una imagen con una relación de señal-a-ruido relativamente baja.



Los derivados de este tipo también están comprendidos en la

A

Solicitud de Patente WO2007/060157 y los miembros de la correspondiente familia de patentes.

Sería deseable disponer de nuevos compuestos marcados con F-18 y métodos para obtener imágenes en enfermedades que presentan niveles elevados del receptor PBR, en especial disponer de agentes y métodos para el diagnóstico por imágenes que sean fáciles de realizar y que permitan obtener imágenes de determinados niveles del receptor PBR con una relación suficiente de señal a basal. Esta tarea se resuelve con la siguiente invención (compárese con la fig. 1):

▪ La presente invención proporciona nuevos compuestos de la Fórmula I. Si estos compuestos de la Fórmula I no están marcados con ^{18}F o con ^{19}F , sino en su lugar contienen un grupo saliente apropiado, son los materiales de partida para la síntesis de compuestos de la Fórmula I marcados con ^{18}F o con ^{19}F . Los compuestos de la Fórmula I marcados con ^{19}F son compuestos de referencia estándar (como herramienta de identificación y para la comprobación de calidad) para la síntesis de compuestos de la Fórmula I marcados con ^{18}F . Los siguientes compuestos de la Fórmula I que contienen un grupo saliente apropiado y no contienen ^{18}F o ^{19}F , también se conocen como "compuestos precursores de la fórmula I". Aún más, aquellos compuestos de la fórmula I que contienen ^{19}F en lugar de un grupo saliente apropiado también se denominan "compuestos de referencia ^{19}F estándar de la fórmula I". Aún más, aquellos compuestos de la fórmula I que contienen ^{18}F y que no contienen un grupo saliente apropiado también se denominan "compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F ".

▪ La invención proporciona además un método de diagnóstico por imágenes de enfermedades, donde dicho método comprende in-

introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto de la fórmula I marcado con ^{18}F o una sal, éster, amida o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

- La invención también proporciona compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F o ^{19}F para su uso como un medicamento.

- La presente invención también proporciona composiciones de diagnóstico que comprenden compuestos marcados radioactivamente, con preferencia compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- Otro aspecto de la invención está dirigido al uso de compuestos de la fórmula I en la elaboración de un medicamento, en particular de compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F o ^{19}F .

- La invención también proporciona un proceso para sintetizar compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F a partir de compuestos precursores de la fórmula I.

- La invención también proporciona un proceso para sintetizar compuestos de la fórmula I marcados con ^{19}F a partir de compuestos precursores de la fórmula I.

- La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula VI. Estos compuestos sirven como compuestos precursores de los compuestos de la fórmula I por reacción de los compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula VI. Los compuestos de la fórmula IV se pueden generar por fluoración con ^{18}F o ^{19}F de un compuesto de la fórmula V.

- La invención también proporciona un proceso para sintetizar compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F por reacción de compuestos de la fórmula IV con compuestos de la fórmula VI. Los compuestos de la fórmula IV se pueden generar por fluoración con



^{18}F o ^{19}F de un compuesto de la fórmula V.

▪ La invención también proporciona un conjunto de elementos para preparar una preparación radiofarmacéutica, donde dicho conjunto de elementos comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de

- o un compuesto precursor de la fórmula I, o
- o compuestos de la fórmula V y VI.

▪ La presente invención también proporciona un conjunto de elementos para el diagnóstico por imágenes de enfermedades. Más específicamente, los compuestos de esta invención son de utilidad para el diagnóstico por imágenes de enfermedades del CNS incluyendo, pero en un sentido no limitativo, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, alérgicas, infecciosas y provocadas por toxinas y provocadas por isquemia, inflamación provocada por fármacos de relevancia fisiopatológica, neuroinflamatorias, neurodegenerativas. En otra forma de realización, los compuestos de esta invención son de utilidad para el diagnóstico por imágenes de tejidos, en particular de tumores. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias y autoinmunes son enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (enfermedades de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), artritis, ateroma, aterosclerosis, cardiomiopatía inflamatoria, pénfigo, asma, esclerosis múltiple, diabetes, diabetes mellitus de tipo I insulino-dependiente, artritis reumatoide, enfermedades de lupus y otras colagenosas, enfermedad de Graves, enfermedad de Hashimoto, "enfermedad de injerto-versus-huésped" y rechazo de transplantes. Los ejemplos de enfermedades alérgicas, infecciosas y provocadas por toxinas y provocadas por isquemia son: sarcoidosis, asma, pneumonitis hipersensible, sepsis, shock séptico, shock por endo-

toxinas, síndrome de shock tóxico, insuficiencia hepática tóxica, ARDS (síndrome de dificultad respiratoria aguda), eclampsia, caquexia, infecciones virales agudas (p.ej., mononucleosis, hepatitis fulminante) y daño de órganos de post-reperfusión. Un ejemplo de una inflamación provocada por fármacos de relevancia fisiopatológica es la "respuesta a la primera dosis" después de la administración de anticuerpos anti-linfocitos T tal como OKT3. Un ejemplo de reacciones de inflamación sistémica de de origen aún incierto es la eclampsia.

- Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas y neuroinflamatorias que están asociadas con la regulación de PBR comprenden demencia, demencia por SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis, dolor neuropático, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Down, enfermedad difusa de cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, leucoencefalopatía, encefalopatías, encefalopatía séptica, encefalopatía hepática, esclerosis múltiple, mal de Parkinson, enfermedad de Pick, mal de Alzheimer, demencia frontotemporal, esclerosis del hipocampo, neurocistocercosis, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia, tumores de cerebro, depresión, esquizofrenia, abuso de drogas.

- Por ello, la invención también se relaciona con el uso de compuestos para el diagnóstico por imágenes para diagnosticar estas enfermedades así como para la estratificación de terapias y el monitoreo de terapias.

En una forma de realización preferida, los compuestos de esta invención son de utilidad para el diagnóstico por imágenes de esclerosis múltiple, mal de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkin-

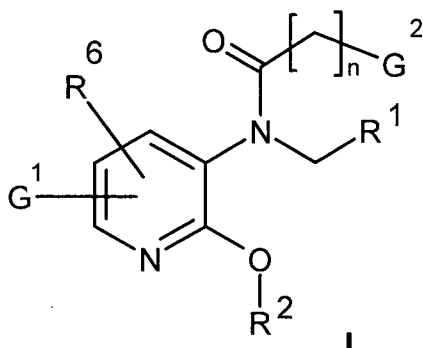
son, encefalopatías, tumores de cerebro, depresión, abuso de drogas, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación provocada por fármacos, inflamación sistémica de origen incierto.

En una forma de realización más preferida, los compuestos de esta invención son de utilidad para el diagnóstico por imágenes de esclerosis múltiple, mal de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, leucoencefalopatía, encefalopatías, epilepsia, tumores de cerebro, abuso de drogas, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, artritis reumatoide, inflamación provocada por fármacos e inflamación sistémica de origen incierto.

En JP 2000-001476 se describen compuestos similares a los divulgados aquí así como su uso para el tratamiento de enfermedades.

Descripción detallada de la invención:

En un **primer** aspecto la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I



donde

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende (G^3)arilo, (G^3)arilo sustituido, ($G^3-(C_1-C_8)$ alquil)arilo, ($G^3-(C_1-C_8)$ alcoxi)arilo, ($G^3-(C_2-C_8)$ alquinil)arilo, ($G^3-(C_2-C_8)$ alquenil)arilo, ($G^3-(C_1-C_8)$ alquil)arilo sustituido, ($G^3-(C_1-C_8)$ al-

coxi)arilo sustituido, ($G^3-(C_2-C_8)$ alquinil)arilo sustituido y ($G^3-(C_2-C_8)$ alquenil)arilo sustituido;

G^1 , G^2 y G^3 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno y L, con la condición de que los compuestos de fórmula I contienen exactamente un L;

L se selecciona entre el grupo que comprende R^3 , [^{18}F]fluoro y [^{19}F]fluoro;

R^3 un grupo saliente;

R^6 se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5)alquilo, (C_2-C_5)alquinilo), (C_2-C_5)alquenilo y (C_1-C_5)alcoxi;

donde n es un entero entre 0 y 6, preferentemente entre 0 y 2, más preferentemente entre 0 y 1, aún más preferentemente 1;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas,

y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

En una realización preferida R^1 y R^2 en la fórmula I se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende (G^3)fenilo, ($G^3-(C_1-C_5)$ alquil)fenilo, ($G^3-(C_1-C_5)$ alcoxi)fenilo, ($G^3-(C_2-C_5)$ alquinil)fenilo, ($G^3-(C_2-C_5)$ alquenil)fenilo, (G^3)fenilo sustituido, ($G^3-(C_1-C_5)$ alquil)fenilo sustituido, ($G^3-(C_1-C_5)$ alcoxi)fenilo sustituido, ($G^3-(C_2-C_5)$ alquinil)fenilo sustituido y ($G^3-(C_2-C_5)$ alquenil)fenilo sustituido; en una realización más preferida R^1 y R^2 en la fórmula I se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia,

82

entre el grupo que comprende $(R^4)(R^5)(G^3)$ fenilo, $(R^4)(R^5)(G^3-(C_1-C_4)$ alquil)fenilo, $(R^4)(R^5)(G^3-(C_1-C_4)$ alcoxi)fenilo, $(R^4)(R^5)(G^3-(C_2-C_4)$ alquenil)fenilo y $(R^4)(R^5)(G^3-(C_2-C_4)$ alquinil)fenilo,

en una realización aún más preferida R^1 y R^2 en la fórmula I se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende $(R^4)(R^5)(G^3)$ fenilo, $(R^4)(R^5)(G^3-(C_2-C_3)$ alquil)fenilo y $(R^4)(R^5)(G^3-(C_2-C_3)$ alcoxi)fenilo;

en la realización más preferida R^1 y R^2 en la fórmula I se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende $(R^4)(R^5)(G^3)$ fenilo y $(R^4)(R^5)(G^3-(C_2-C_3)$ alcoxi)fenilo;

donde R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

en una realización preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización aún más preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, metilo, y metoxi;

en una realización preferida R^6 se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización más preferida R^6 se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro cloro y metilo;

en una realización aún más preferida R^6 se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y cloro;

en la realización más preferida R^6 es hidrógeno;

en una realización L es $[^{18}\text{F}]$ fluoro;

en una realización L es $[^{19}\text{F}]$ fluoro;

en una realización L es R^3 ;

en una realización preferida R^3 se selecciona entre el grupo que comprende $-\text{I}^+(\text{arilo})(\text{X}^-)$, $-\text{I}^+(\text{heteroarilo})(\text{X}^-)$, nitro, $-\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{X}^-)$, halo, en particular cloro, bromo y iodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetilsulfoniloxi, nona-fluorobutilsulfoniloxi, (4-bromo-fenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfoniloxi, (4-tertbutil-fenil)sulfoniloxi, y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi;

en una realización más preferida R^3 se selecciona entre el grupo que comprende nitro, $-\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{X}^-)$, halo, en particular cloro, bromo y iodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetilsulfoniloxi, nona-fluorobutilsulfoniloxi, (4-bromo-fenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfoniloxi, (4-tertbutil-fenil)sulfoniloxi, y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi;

en una realización aún más preferida R^3 se selecciona entre el grupo que comprende nitro, $-\text{N}^+(\text{Me})_3(\text{X}^-)$, cloro, bromo, mesiloxi y tosiloxi;

donde X^- se selecciona entre el grupo que comprende

el anión de un ácido inorgánico y el anión de un ácido orgánico;

en una realización preferida X^- se selecciona entre el grupo que comprende

$\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $\text{C}_4\text{F}_9\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , anión yoduro, anión bromuro, anión cloruro, anión perclorato (ClO_4^-), y anión fosfato;



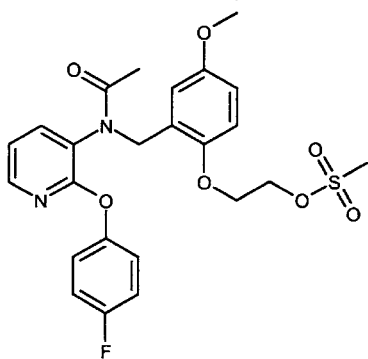
en una realización aún más preferida X^- se selecciona entre el grupo que comprende $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, anión yoduro, anión bromuro y CF_3COO^- .

El término "anión de ácidos inorgánicos u orgánicos" como se lo utiliza aquí refiere a la base correspondiente de ácidos minerales, incluyendo pero sin limitarse a: ácidos tales como ácido carbónico, nítrico o sulfúrico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido perclórico o a la base correspondiente de ácidos orgánicos apropiados los cuales incluyen pero no se limitan a: ácidos tales como ácido alifático, cicloalifático, aromático, aralifático y heterocíclico carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son los ácidos fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucólico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, fantoténico, toluensulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfónico y sulfanílico.

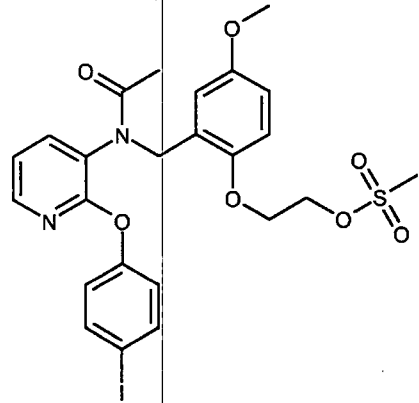
El término "base correspondiente" como se lo utiliza aquí refiere a un ácido que es disociado luego de donar el protón.

En una realización de general formula I, L es R^3 ; estos son los "compuestos precursores" previamente mencionados.

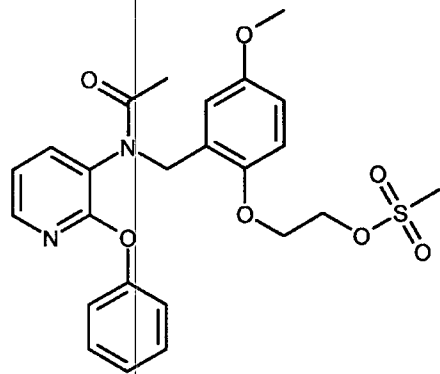
Los "compuestos precursores de fórmula I" preferidos son



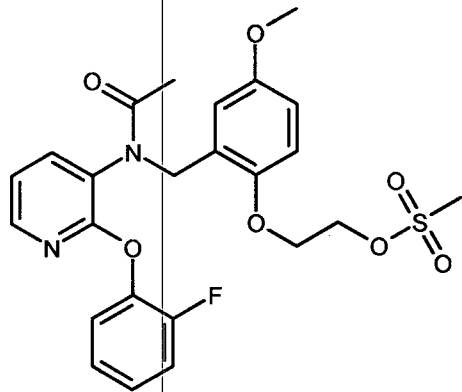
metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo



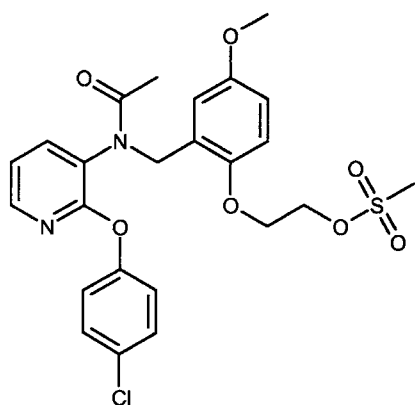
metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo



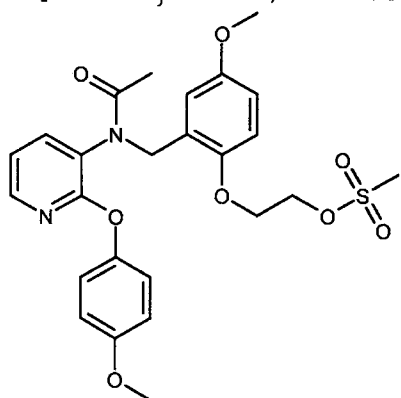
metansulfonato de 2-(2-{[acetil(2-fenoxipiridin-3-il)amino]metil}-4-metoxifenoxi)etilo



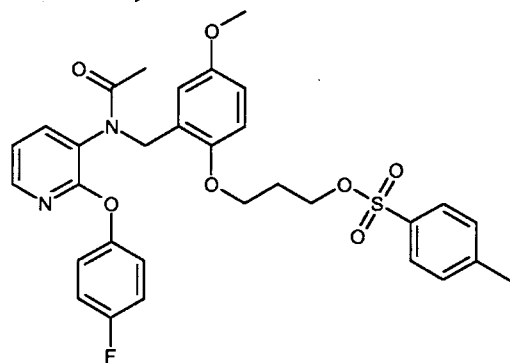
metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo



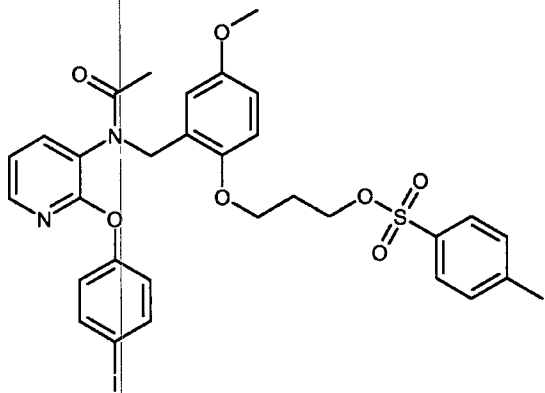
metansulfonato de 2-[2-((acetyl[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo



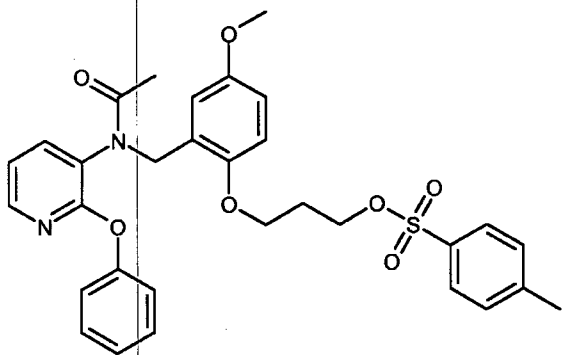
metansulfonato de 2-[2-((acetyl[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo



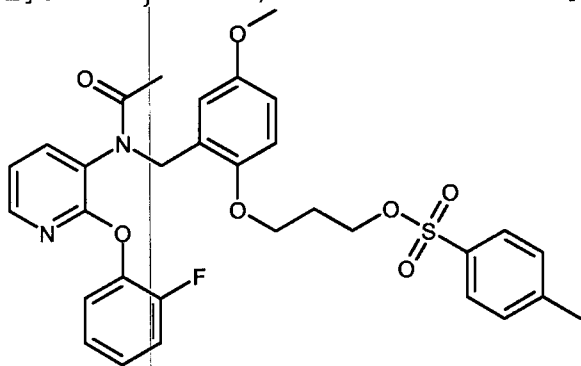
4-metilbencensulfonato de 3-[2-((acetyl[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]propilo



4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]propilo

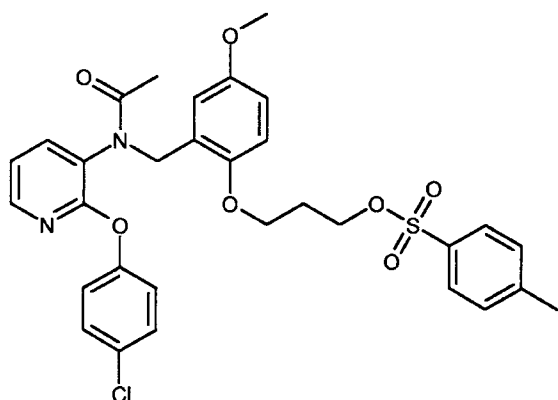


4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(fenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]propilo

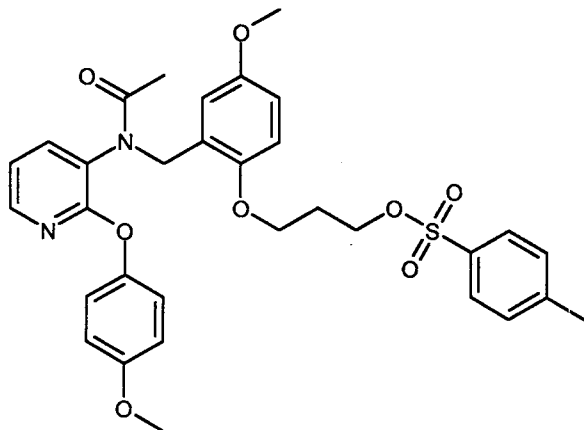


4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]propilo

85



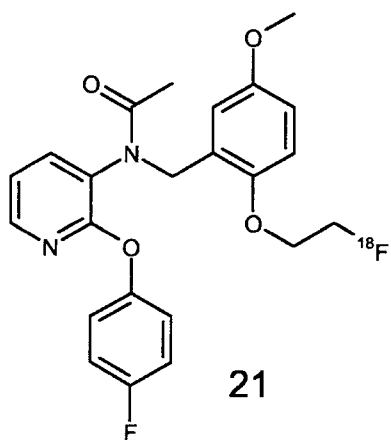
4-metilbencensulfonato de 3-[2-((acetil[2-(4-clorofeno-xi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo



4-metilbencensulfonato de 3-[2-((acetil[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

En otra realización de fórmula general I, L es [^{18}F]fluoro, estos son los compuestos marcados con ^{18}F de fórmula I.

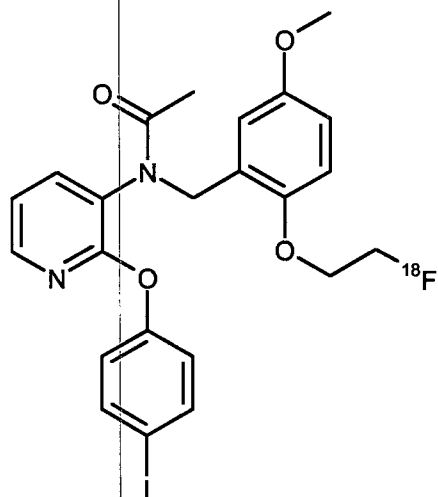
Los "compuestos marcados con F-18 de fórmula I" preferidos son



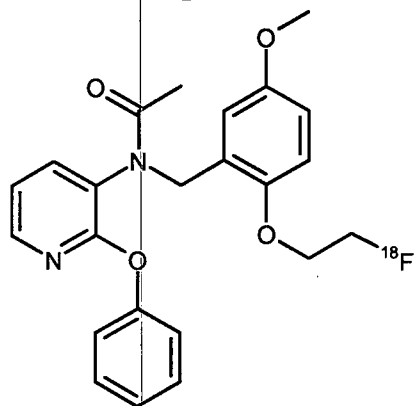
21

N-{2-[2-(^{18}F)fluoroetoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-

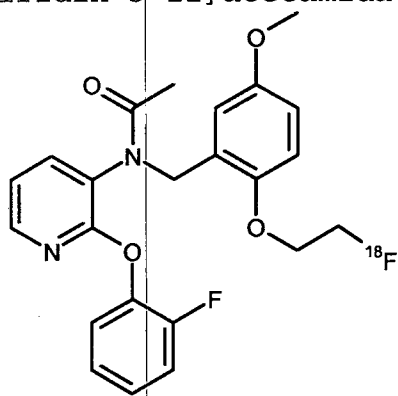
fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



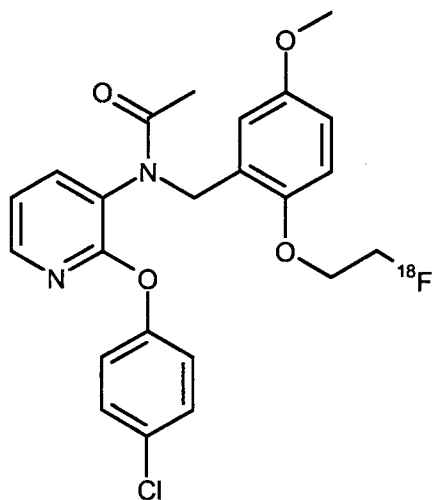
N-{2-[2-(¹⁸F)fluoroethoxy]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]acetamida



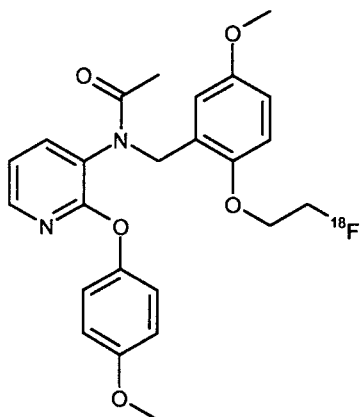
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-metoxibencil]-N-[2-(fenoxi)piridin-3-il]acetamida



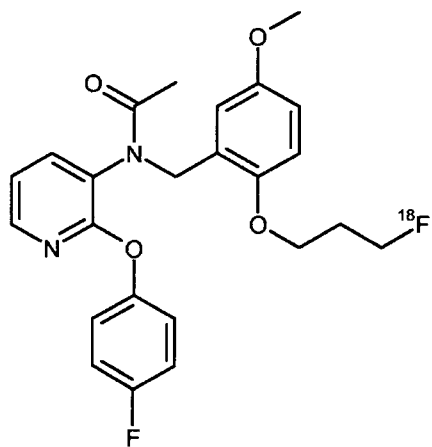
N-[2-(2-(¹⁸F)fluoroethoxy)-5-metoxibencil]-N-[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



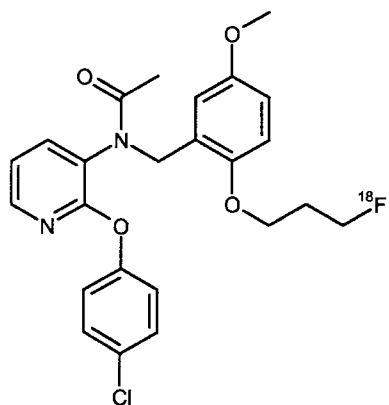
N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-(^{18}F)fluoroetoxi)-5-metoxibencil]acetamida



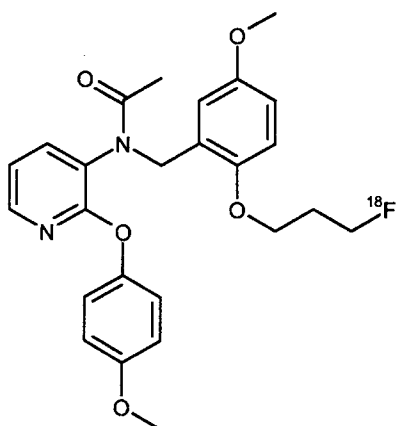
N-[2-(2-(^{18}F)fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida



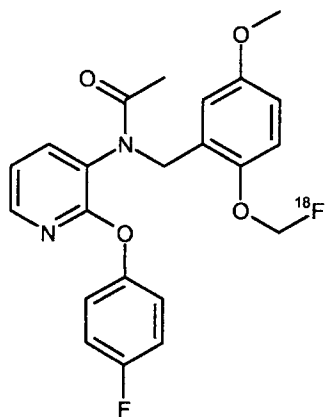
N-{2-[3-(^{18}F)fluoropropoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



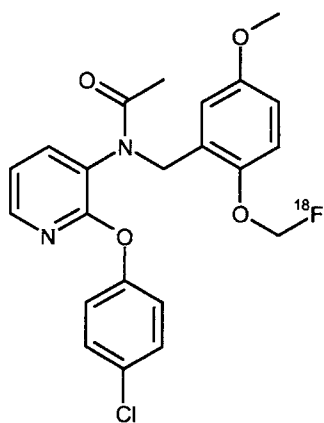
N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(3-(^{18}F) fluoropropoxi)-5-metoxibencil]acetamida



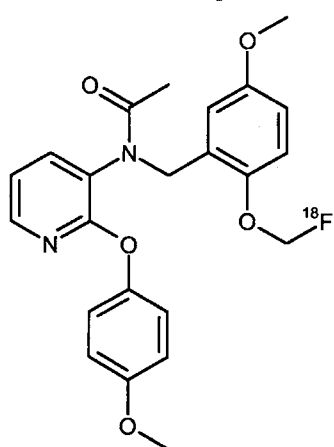
N-[2-(3-(^{18}F) fluoropropoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida



N-{2-[(^{18}F) fluorometoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



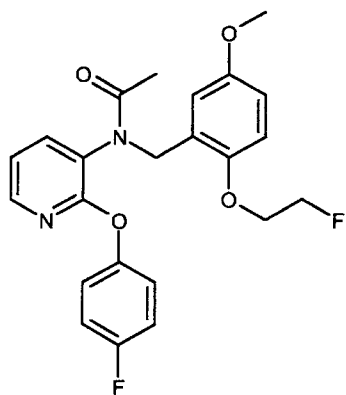
N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-((¹⁸F) fluorometoxi)-5-metoxibencil]acetamida



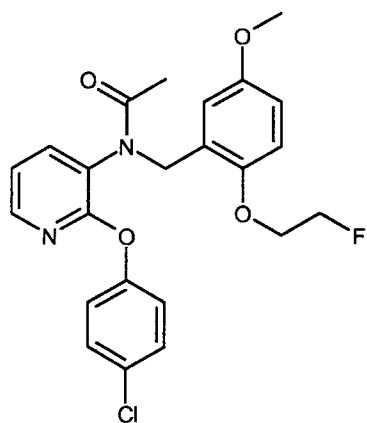
N-[2-((¹⁸F) fluorometoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida

En otra realización de fórmula general I, L es [¹⁹F]fluoro, estos son los "compuestos estándar de referencia de fórmula I" previamente mencionados.

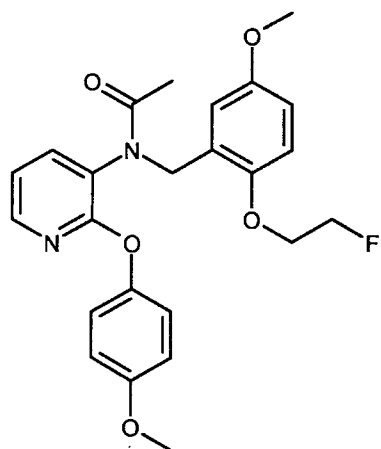
Los "compuestos estándar de referencia de fórmula I" preferidos son



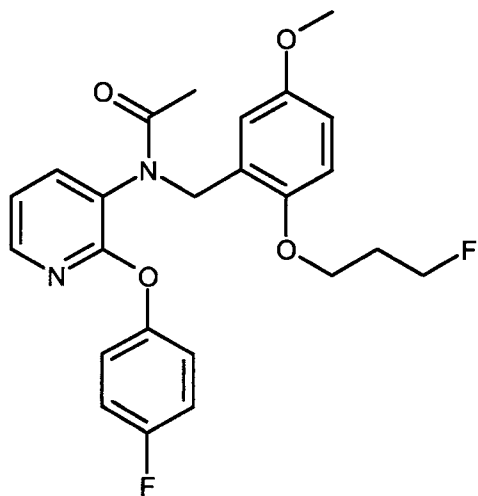
N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-



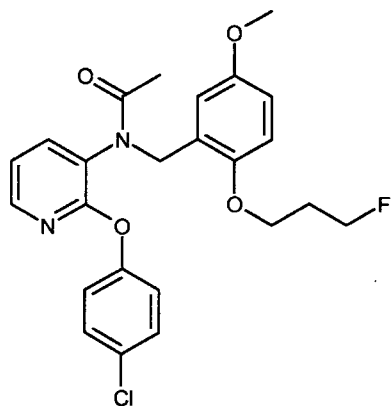
N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]acetamida



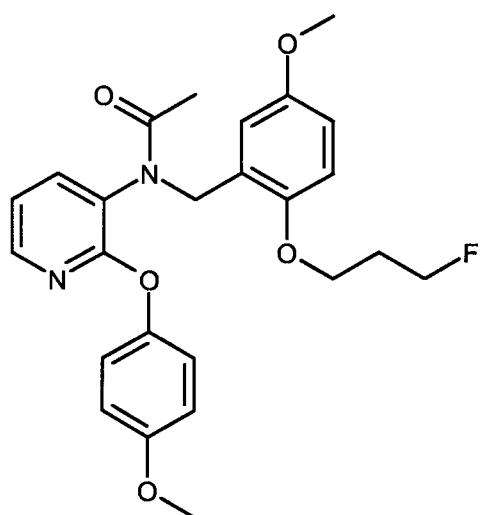
N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida



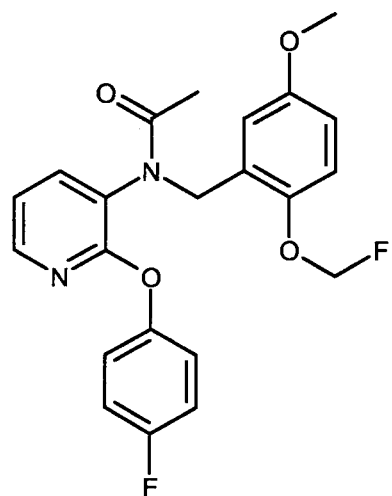
N-{2-[3-(fluoropropoxi)-5-metoxibencil]}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoropropoxi)-5-metoxibencil]acetamida

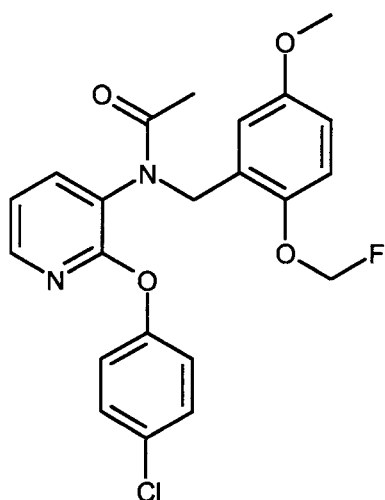


N-[2-(3-(fluoropropoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida

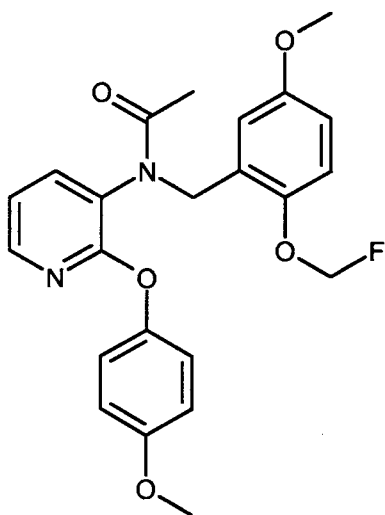


N-{2-[fluorometoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida

9/1



N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(fluorometoxi)-5-metoxibencil]acetamida



N-[2-(fluorometoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida

R^3 es un grupo saliente conocido o evidente para un especialista en la técnica y que se obtiene, pero en un sentido no limitativo, de los que se describen o nombran en *Synthesis* (1982), págs. 85-125, tabla 2 (pág. 86; (se debe corregir la última entrada de esta tabla 2: "n-C₄F₉S(O)₂-O- nonaflato" en lugar de "n-C₄H₉S(O)₂-O- nonaflato"), Carey y Sundberg, *Organische Synthese*, (1995), página 279-281, tabla 5.8; o Netscher, *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2003, 7, 71-83, esquema 1, 2, 10 y 15 y otros). (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of*

Basic Reactions, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs.15-50, explícitamente: esquema 4 pág. 25, esquema 5 pág 28, tabla 4 pág 30, Fig 7 pág 33).

Debe quedar claro que cada vez que en esta descripción se usen los términos "arilo", "heteroarilo" o cualquier otro término que haga referencia a un sistema aromático, también incluyen la posibilidad de sustituir dicho sistema aromático por uno o más sustituyentes apropiados, tales como OH, halo, (C₁-C₆)alquilo, CF₃, CN, (C₁-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi, NH₂, NO₂, S(O)₂OH, -S(O)₂NH₂, etc.

El término "arilo", según se emplea en la presente, ya sea solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 carbonos en la porción del anillo, preferentemente 6-10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo, que a su vez pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de forma independiente e individual del grupo que comprende halo, nitro, ((C₁-C₆)alquil)carbonilo, ciano, nitrilo, hidroxilo, trifluorometilo, ((C₁-C₆)alquil)-sulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi y ((C₁-C₆))alquilsulfanilo. Como se indicó previamente, dicho "arilo" puede estar sustituido además con uno o varios sustituyentes.

El término "heteroarilo", según se emplea en la presente, se refiere a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos del anillo; 6, 10 ó 14 electrones Π (pi) compartidos en un ordenamiento cíclico; y que contienen átomos de carbono (que se pueden sustituir con halo, nitro, (C₁-C₆)carbonilo, ciano, nitrilo, trifluorometilo,

(C₁-C₆)sulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alcoxi o (C₁-C₆)sulfanilo) y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde los ejemplos de grupos heteroarilo son: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, furanilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridiniilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

Un heteroarilo puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de manera independiente e individual del grupo que comprende halo, nitro, ((C₁-C₆)alquil)carbonilo, ciano, nitrilo, hidroxilo, trifluorometilo, ((C₁-C₆)alquil)sulfonilo, (C₁-C₆)alquilo, (C₁-C₆)alquenilo, (C₁-C₆)alquinilo, (C₁-C₆)alcoxi y (C₁-C₆)sulfanilo. Como se indicó previamente, dicho "heteroarilo" puede estar sustituido además con uno o varios sustituyentes.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con entre 1 y 10 átomos de carbono tal como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. Los grupos alquilo también pueden ser sustituidos, tal como con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄ o grupos arilo C₆-C₁₂ (que, a su vez, también pueden

estar sustituidos, tal como con entre 1 y 3 átomos de halógeno). Más preferentemente el alquilo es alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₄.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se definen de manera similar al grupo alquilo, pero contienen al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, respectivamente.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alcoxi (o alquiloxi)" se refiere a grupos alquilo unidos respectivamente por un átomo de oxígeno, donde la porción alquilo es como se definió precedentemente.

Según se usa en la presente en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el sustituyente G³ definido previamente y siendo parte de los sustituyentes "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi" se puede unir por cualquier carbono del correspondiente sustituyente "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi". Así, por ejemplo, el término "(G³-(C₁-C₈)alcoxi)arilo" incluye diferentes posibilidades con respecto a la isomería de posición, por ejemplo (G³-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-)arilo, (CH₃-CH₂-CH₂-CH(G³)-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-)arilo y (CH(-CH₂-CH₂-G³)(-CH₂-CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-O-)arilo, etc..

Cada vez que se usa el término "sustituido", pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que emplea "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo indicado y que el resultado de la sustitución sea un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que

93

sea suficientemente resistente como para soportar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en una composición farmacéutica. Los grupos de sustituyentes se pueden seleccionar entre átomos de halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), grupos hidroxilo, $-SO_3H$, nitro, $((C_1-C_6)alquil)carbonilo$, ciano, nitrilo, trifluorometilo, $((C_1-C_6)alquil)sulfonilo$, $(C_1-C_6)alquilo$, $(C_2-C_6)alquenilo$, $(C_1-C_6)alquinilo$, $(C_1-C_6)alcoxi$ y $(C_1-C_6)sulfanilo$.

En un segundo aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F y los compuestos de la fórmula I de referencia ^{19}F estándar se proveen como un medicamento o como un fármaco.

La invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F y de los compuestos de la fórmula I de referencia ^{19}F estándar en la elaboración de un medicamento o un fármaco para tratamientos.

En una forma de realización más preferida, el uso se refiere al tratamiento de una enfermedad del CNS. Las enfermedades del CNS incluyen, pero en un sentido no limitativo: enfermedades inflamatorias y autoinmunes, alérgicas, infecciosas y provocadas por toxinas y provocadas por isquemia, enfermedades con inflamación provocada por fármacos de relevancia fisiopatológica, neuroinflamatorias y neurodegenerativas.

Más preferentemente, la enfermedad del CNS se selecciona entre esclerosis múltiple, mal de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, encefalopatías, tumores de cerebro, depresión, abuso de drogas, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma,

aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación provocada por fármacos, inflamación sistémica de origen incierto.

En una forma de realización la enfermedad es artritis reumatoide.

La presente invención también está dirigida a un método de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central, definida precedentemente, que comprende el paso de introducir en un paciente una cantidad adecuada de un compuesto de la fórmula I, preferentemente de un compuesto de la fórmula I marcado con ^{18}F o de un compuesto de la fórmula I ^{19}F de referencia estándar.

En un tercer aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F se proporcionan como agentes para obtener imágenes de diagnóstico o como agentes para diagnóstico por imágenes, preferentemente como agentes para diagnóstico por imágenes para aplicaciones con PET. Para los especialistas en la técnica resultará evidente que los compuestos de la fórmula I y derivados relacionados, por ejemplo un compuesto de la fórmula I en donde L = iodo (por ejemplo I-123) son adecuados como agentes de diagnóstico por imágenes para aplicaciones de SPECT.

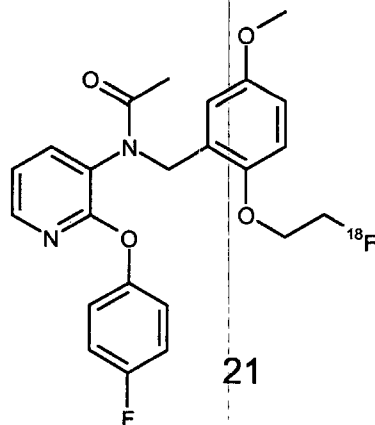
La invención también se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F en la elaboración de un agente de diagnóstico por imágenes.

En una forma de realización más preferida, el uso se refiere al diagnóstico por imágenes de enfermedades del CNS. Las enfermedades del CNS incluyen, pero en un sentido no limitativo enfermedades inflamatorias y autoinmunes, alérgicas, infecciosas y provocadas por toxinas y provocadas por isquemia, enfermedades con inflamación provocada por fármacos de relevancia fisiopatológica, neuroinflamatorias y neurodegenerativas.

Más preferentemente, la enfermedad del CNS se selecciona entre esclerosis múltiple, mal de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Levy, leucoencefalopatía, epilepsia, dolor neuropático, esclerosis lateral amiotrófica, mal de Parkinson, encefalopatías, tumores de cerebro, depresión, abuso de drogas, enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, ateroma, aterosclerosis, artritis, artritis reumatoide, inflamación provocada por fármacos, inflamación sistémica de origen incierto.

La presente invención también está dirigida a un método de diagnóstico por imágenes que comprende el paso de introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto de la fórmula I marcado con ^{18}F y diagnosticar dicho paciente con las imágenes.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I muestran una buena captación inicial en cerebro y una buena eliminación en tiempos posteriores. Este hecho queda expresado por la relación de la captación en cerebro en ratones a los 2 min a 30 min (porcentaje de captación de la dosis inyectada por cada gramo de tejido (%ID/g)). Cuanto mayor es el valor de la relación mejor es la relación de señal a valor basal. Así, por ejemplo, el compuesto 21 tiene una relación superior de 4,85 en comparación, por ejemplo, con FEDAA (3) que muestra una relación de 2,00 y DPA-714 (1.2) que muestra una relación de 2,43 (compárese con la fig. 2).



N-{2-[2-(¹⁸F)fluoroetoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida

En un cuarto aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula I, preferentemente compuestos de la fórmula I marcados con ¹⁸F o compuestos de la fórmula I ¹⁹F de referencia estándar, o una sal de un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable del mismo, un hidrato, un complejo, un éster, una amida, un solvato o una prodroga del mismo. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un vehículo, diluyente, adyuvante o excipiente fisiológicamente aceptable.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden un compuesto de la fórmula I que es una sal, hidrato, complejo, éster, amida, solvato o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "ácido inorgánico" y "ácido orgánico" se refiere a ácidos minerales, que incluyen, pero en un sentido no limitativo: ácidos tales como ácido carbónico, nítrico, clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, fosfórico, ácido perclórico o sulfúrico o sales ácidas de los mismos tal como sulfato ácido de potasio, o ácidos orgánicos apropiados que incluyen, pero en un sentido no limitativo: ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoracético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacé-

tico, mandélico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, bencen-sulfónico, fantoténico, toluensulfónico, trifluorometansulfónico, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfónico y sulfanílico, respectivamente.

En un quinto aspecto de la invención, se proporciona una composición radiofarmacéutica comprende un compuesto de la fórmula I marcado con ^{18}F o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, un complejo, un éster, una amida, un solvato o una prodroga del mismo.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende un vehículo, diluyente, adyuvante o excipiente fisiológicamente aceptable.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, preferentemente los compuestos marcados radioactivamente de acuerdo con la Fórmula I provistos por la invención, se pueden administrar por vía intravenosa en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, medios convencionales tales como un medio salino acuoso, o en el medio plasmático sanguíneo, como una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio también puede contener materiales farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, sales para ajustar la presión osmótica farmacéuticamente aceptables, soluciones amortiguadoras, conservantes y semejantes. Entre los medios preferidos se puede mencionar una solución salina fisiológica y plasma.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos por un especialista en la técnica. En este sentido, se puede hacer referencia, por ejemplo, a *Remington's Practice of Pharmacy*, 13^a ed. y *J. of Pharmaceutical Science & Technology*, Vol. 52, N° 5, Sept-Oct., págs. 238-311, incluidas en la presente

a modo de referencia.238-311, incluidas en la presente a modo de referencia.

La concentración de los compuestos de la fórmula I, preferentemente del compuesto marcado con ^{18}F de acuerdo con la presente invención y el vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en un medio acuoso, varía con el campo de uso particular. Una cantidad suficiente está presente en el vehículo farmacéuticamente aceptable cuando se obtiene una visualización satisfactoria del blanco del diagnóstico por imágenes (por ejemplo, PBR (translocador o una región inflamada o un tumor)).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular los compuestos marcados radioactivamente con ^{18}F de acuerdo con la presente invención, es decir los compuestos de la fórmula I marcados con ^{18}F provistos por la invención, se pueden administrar por vía intravenosa en cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, un medio convencional tal como un medio salino acuoso, o en un medio de plasma sanguíneo, como una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio también puede contener materiales farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, sales para ajustar la presión osmótica farmacéuticamente aceptables, soluciones amortiguadoras, conservantes y semejantes. Entre los medios preferidos se encuentran la solución salina normal y el plasma. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son conocidos por un especialista en la técnica. En este sentido, se puede hacer referencia, por ejemplo, a *Remington's Practice of Pharmacy*, 11ª ed. y *J. of Pharmaceutical Science & Technology*, Vol. 52, N° 5, Sept-Oct., págs. 238-311.

De acuerdo con la invención, los compuestos marcados radio-

ab

activamente que son de la Fórmula química general II ya sea como una composición neutra o como una sal con un contraión farmacéuticamente aceptable, se administran en una dosis inyectable unitaria individual. Se puede utilizar cualquiera de los vehículos comunes conocidos por el especialista en la técnica, tales como solución salina estéril o plasma, luego de su marcación radioactiva, para preparar la solución inyectable para diagnosticar por imágenes diferentes órganos, tumores y similares, de acuerdo con la invención. Por lo general, la dosis individual a administrar como agente de diagnóstico tiene una radiactividad de entre aproximadamente 0,1 mCi y aproximadamente 100 mCi, preferiblemente entre 1 mCi y 20 mCi. Para un agente de radioterapia, la radiactividad de la dosis terapéutica individual es de entre aproximadamente 10 mCi y 700 mCi, preferiblemente entre 50 mCi y 400 mCi. La solución a inyectar como unidad de dosificación comprende entre 0,01 ml aproximadamente y 30 ml aproximadamente. Para fines de diagnóstico, después de la administración intravenosa, el diagnóstico por imágenes del órgano o enfermedad *in vivo*, puede tener lugar en unos pocos minutos. Sin embargo, el diagnóstico por imágenes tiene lugar, si se desea, luego de horas o incluso más, después de la inyección en los pacientes. En la mayoría de los casos, se acumulará una cantidad suficiente de la dosis administrada en el área a diagnosticar en aproximadamente 0,1 hora, para permitir la toma de imágenes centellográficas. Es posible utilizar cualquier método convencional para producir imágenes centellográficas con fines de diagnóstico de acuerdo con esta invención.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "prodrga" se re-

fiere a cualquier compuesto unido en forma covalente, que libera el fármaco parental activo de acuerdo a la fórmula I, preferentemente el compuesto marcado con ^{18}F de la fórmula I.

El término "prodroga", según se usa en todo este texto, se refiere a los derivados farmacéuticamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del derivado es la droga activa como se define en los compuestos fórmula (I). La referencia de Goodman y Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8 ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", págs. 13 a 15) que describe prodrogas de una manera general se incorpora en la presente. Las prodrogas de un compuesto de la presente invención se preparan por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se clivan, o en la manipulación de rutina o *in vivo*, del compuesto principal. Las prodrogas de los compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos donde p.ej. un grupo hidroxilo, tal como el grupo hidroxilo en el átomo de carbono asimétrico, o un grupo amino se une a cualquier grupo que, cuando la prodroga se administra a un paciente, se cliva para formar un hidroxilo libre o amino libre, respectivamente.

Los ejemplos típicos de prodrogas se describen, por ejemplo, en WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792 que se incorporan todas en la presente a modo de referencia.

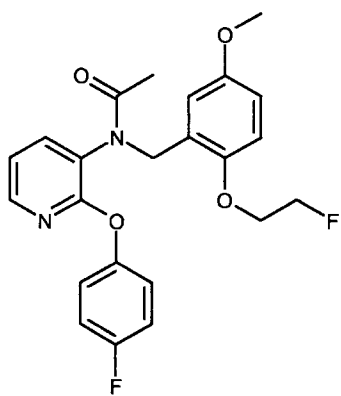
Las prodrogas se caracterizan por su excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad aumentada y por metabolizarse rápidamente *in vivo* dando los inhibidores activos.

El especialista en la técnica encontrará que resulta evidente que la reacción de radiofluoración de los compuestos de la

fórmula I en donde L es R^3 , puede producir productos secundarios y compuestos que no están representados por la fórmula I. Estos productos se caracterizan por el hecho que, p.ej., L es hidroxilo o $-N(Me)_2$, (opcionalmente junto con reacciones de sustracción nucleofílica aromática) o que, p.ej., L es hidroxilo, que, p.ej., el compuesto precursor se dimeriza como un éter o que el grupo saliente es eliminado dando como resultado un alqueno correspondiente (opcionalmente junto con reacciones de sustracción nucleofílica aromática). Dichos productos secundarios y derivados similares se separan típicamente de la mezcla de reacción pero aún puede formar parte en determinadas cantidades en la composición radiofarmacéutica administrada a un paciente o mamífero.

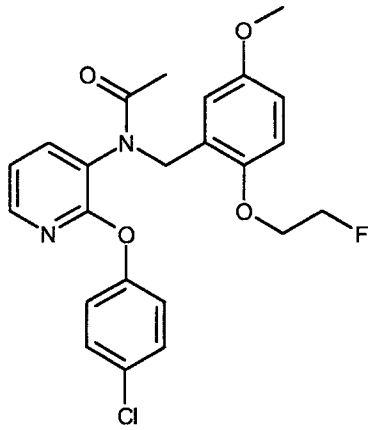
En un **sexto** aspecto la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula I, donde L es $[^{19}F]$ fluoro,

los compuestos de fórmula I preferidos, siendo L $[^{19}F]$ fluoro son:

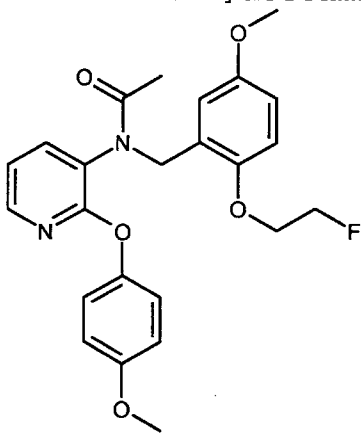


N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida

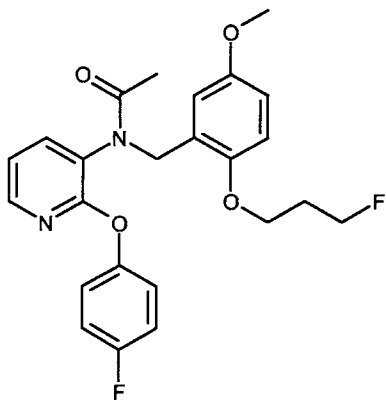
98



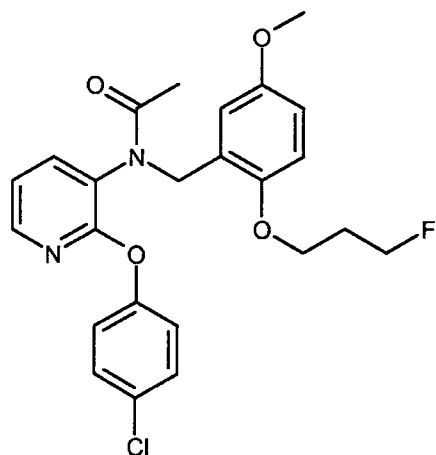
N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]acetamida



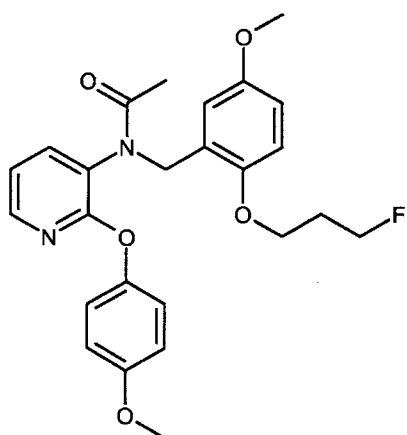
N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida



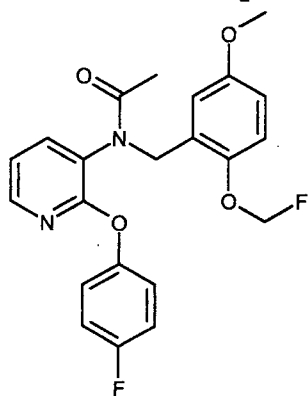
N-{2-[3-(fluoropropoxi)-5-metoxibencil]}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida



N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(3-fluoropropoxi)-5-metoxibencil]acetamida

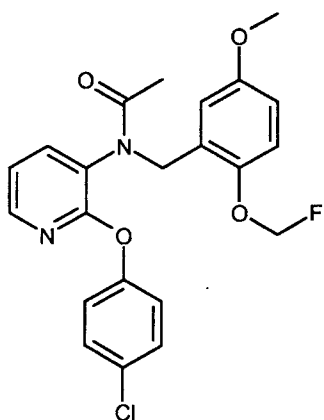


N-[2-(3-(fluoropropoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida

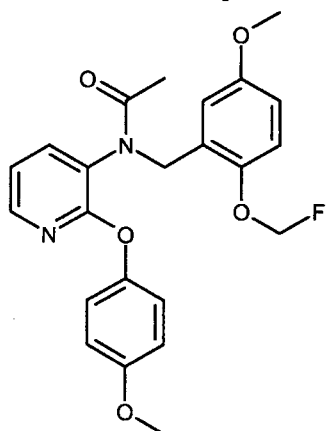


N-{2-[fluorometoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida

100



N-[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(fluorometoxi)-5-metoxibencil]acetamida



N-[2-(fluorometoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida

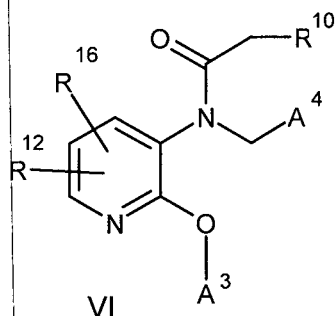
Si existe un centro quiral u otra forma de un centro isomérico en un compuesto de acuerdo con la presente invención, se consideran que la presente abarca todas las formas de dichos estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereoisómeros. Se pueden usar compuestos que contienen un centro quiral como una mezcla racémica o como una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar con el uso de técnicas bien conocidas y se puede usar sólo un enantiómero individual. En los casos en los cuales los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, los isómeros (Z) y los isómeros (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención. En los casos en donde los compuestos pueden existir en las formas tautoméricas,

tal como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de esta invención ya sea si existe en equilibrio o predominantemente en una forma.

A menos que se especifique de otra manera, cuando se hace referencia a los compuestos de la fórmula la presente invención *per se* así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos, la presente invención incluye todos los hidratos, sales, solvatos, complejos y prodrogas de los compuestos de la invención. Las prodrogas comprenden cualquier compuesto unido de manera covalente, que libera al fármaco principal activo de acuerdo con la fórmula I.

El término "halo" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) e iodo (I).

En un **séptimo** aspecto la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula IV



donde

R^{10} se selecciona entre el grupo que comprende (C_1-C_6) alquilo y hidrógeno;

R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo, (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

A^3 y A^4 son iguales o diferentes y de la estructura $(R^{12}) (R^4) (R^5)$ fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo que comprende R^{13} y hidrógeno;

101

R^{13} es hidroxí,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} ;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas,

y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

En una realización preferida R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, iodo, metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización más preferida R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, iodo y metilo;

en una realización aún más preferida R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y cloro;

en la realización más preferida R^{16} es hidrógeno;

en una realización preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización más preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, metilo, y metoxi;

en una realización preferida R^{10} se selecciona entre el grupo que comprende metilo y hidrógeno;

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{12} .

En un **octavo** aspecto de la presente invención está dirigida a un método para obtener los compuestos de fórmula I, donde L es $[^{18}\text{F}]$ fluoro o $[^{19}\text{F}]$ fluoro.

De manera sorprendente se han identificado dos métodos para obtener dichos compuestos.

En un primera realización, se hace reaccionar un compuesto precursor de acuerdo con la fórmula I, donde L es R^3 como se define precedentemente, con un agente de fluoración con F.

Preferentemente, dicho agente de fluoración con F es un compuesto que comprende F-aniones, preferentemente un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano KF, p.ej. sal de éter-crown Kryptofix KF, KF, HF, KHF_2 , CsF, NaF y sales tetraalquilamonio de F, tales como $\text{N}(\text{butilo})_4\text{F}$ (fluoruro de tetrabutilamonio), y donde $F = ^{18}\text{F}$ o ^{19}F .

Más específicamente, con respecto a compuestos marcados con ^{18}F de fórmula I, la primer realización de un método de radiomarcado para obtener un compuesto marcado con ^{18}F de fórmula I comprende el paso de

- Radiomarcar con ^{18}F un compuesto de fórmula I que tiene un grupo saliente apropiado con un agente de fluoración para obtener un compuesto marcado con ^{18}F de fórmula I,

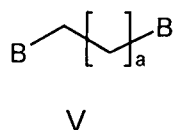
El término "radiomarcar" una molécula, como se lo utiliza aquí, usualmente refiere a la introducción de un átomo de ^{18}F en la molécula.

El agente de fluoración se define como precedentemente, donde $F = ^{18}\text{F}$.

102

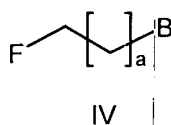
En una segunda realización, un método de síntesis de compuestos de Fórmula I, donde L es [^{18}F]fluoro o [^{19}F]fluoro, comprende los pasos:

- Fluorar con F un compuesto de fórmula V



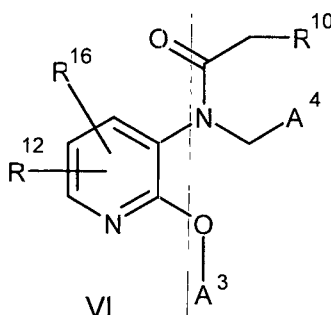
fórmula V

con un agente de fluoración con F para dar un compuesto de fórmula IV,



fórmula IV

- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



fórmula VI

donde F en la fórmula IV es [^{18}F]fluoro o [^{19}F]fluoro,

a es un entero entre 0 y 5, preferentemente entre 0 y 2, más preferentemente entre 0 y 1,

B un grupo saliente, preferentemente halo, en particular cloro, bromo, iodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetilsulfoniloxi, nonafluorobutilsulfoniloxi, (4-bromo-fenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-tri-metil-fenil)sulfoniloxi, (4-tertbutil-

fenil)sulfoniloxi, y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi;

R^{10} se selecciona entre el grupo que comprende (C_1-C_6) alquilo y hidrógeno;

R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

A^3 y A^4 son iguales o diferentes y de la estructura $(R^{12})(R^4)(R^5)$ fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo que comprende R^{13} y hidrógeno;

R^{13} es hidroxilo,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} ;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

en una realización preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización más preferida R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, metilo, y metoxi;

en una realización preferida R^{10} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y metilo;

en una realización preferida R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, iodo metilo, metoxi y trifluorometilo;

en una realización más preferida R^{16} se selecciona entre el grupo

103

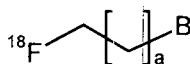
que comprende hidrógeno, fluoro, cloro, iodo y metilo;
 en una realización aún más preferida R^{16} se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y cloro;
 en la realización más preferida R^{16} es hidrógeno;
 donde dicho agente de fluoración con F es como se define precedentemente,
 y donde $F = {}^{18}\text{F}$ o ${}^{19}\text{F}$,
 con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{12} .

Preferentemente, B se selecciona entre el grupo que comprende iodo, bromo, cloro, mesiloxi, tosilo, trifluormetilsulfonilo, y nona-fluorobutilsulfonilo.

Más específicamente la segunda realización de un método de radiomarcado para obtener un compuesto marcado con ${}^{18}\text{F}$ de fórmula I comprende los pasos de

- radiomarcado con ${}^{18}\text{F}$ un compuesto de fórmula V con un agente de fluoración para dar un compuesto de fórmula IV, y
- sustituir un compuesto de fórmula IV con un compuesto de Fórmula VI.

El compuesto marcado con ${}^{18}\text{F}$ de Fórmula IV es



IV

o sales aceptable farmacéuticamente de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos o prodrogas del mismo,

donde

B un grupo saliente;

el grupo saliente B es conocido y obvio para aquellos entrenados en el arte y se puede tomar de pero sin limitarse a aquellos des-

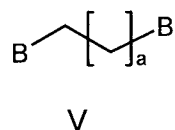
critos o nombrados en Synthesis (1982), p. 85-125, tabla 2 (p. 86; (la última entrada de esta tabla 2 debe ser corregida: "n-C₄F₉S(O)₂-O- nonaflato" en lugar de "n-C₄H₉S(O)₂-O-nonaflato"), Carey y Sundberg, Organische Synthese, (1995), página 279-281, tabla 5,8; o Netscher, Recent Res. Dev. Org. Chem., 2003, 7, 71-83, esquema 1, 2, 10 y 15;

en una realización más preferida B se selecciona entre el grupo que comprende:

- a) yodo,
- b) bromo,
- c) cloro,
- d) mesiloxi,
- e) tosiloxi,
- f) trifluormetilsulfoniloxi y
- g) nonafluorobutilsulfoniloxi;

a es un entero entre 0 y 4, preferentemente a es un entero entre 0 y 2 y más preferentemente a es un entero entre 0 y 1;

El compuesto de Fórmula V es



o sales aceptable farmacéuticamente de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos o prodrogas del mismo,

donde

B se define como precedentemente para compuestos de Fórmula IV, y a se define como precedentemente para compuestos de Fórmula IV,

El agente de fluoración se define como precedentemente.

En una realización preferida, el agente de fluoración es un derivado de isótopo radiactivo de flúor.

Más preferentemente el derivado isótopo radiactivo de flúor es un derivado de ^{18}F . Más preferentemente, el derivado de ^{18}F es 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano K^{18}F (sal de éter-crown Kryptofix K^{18}F), K^{18}F , H^{18}F , KH^{18}F_2 , Cs^{18}F , Na^{18}F o sal tetraalquilamonio de ^{18}F (e.g. [F-18] fluoruro de tetrabutilamonio). Más preferentemente, el agente de fluoración es K^{18}F , H^{18}F , o KH^{18}F_2 , más preferentemente K^{18}F (anión fluoruro ^{18}F).

La reacción de radiofluoración se puede conducir, p.ej. en un recipiente de reacción típico (p.ej. un vial de Wheaton) que es conocido por un especialista en la técnica o en un microrreactor. La reacción se puede calentar mediante métodos típicos, p.ej. un baño de aceite, bloque de calentamiento o microondas. Las reacciones de radiofluoración se realizan en dimetilformamida, con carbonato de potasio como base y "kryptofix" como éter corona. Pero también se pueden usar otros solventes conocidos por los especialistas en la técnica. Las posibles condiciones incluyen, pero en un sentido no limitativo: dimetilsulfóxido y acetonitrilo como solvente y carbonato de tetraalquilamonio y de tetraalquilfosfonio como base. En esta reacción se puede usar agua y/o alcohol como co-solvente. Las reacciones de marcación con flúor radiactivo se llevan a cabo en un lapso entre uno y 60 minutos. Los tiempos de reacción preferidos comprenden entre cinco y 50 minutos. Otros tiempos de reacción preferidos comprenden entre 10 y 40 min. Estas y otras condiciones para dichas reacciones de radiofluoración son conocidas por los especialistas en la técnica (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs.15-50). La radiofluo-

ración se puede conducir en una "celda caliente" y/o mediante el uso de un módulo (revisión: Krasikowa, *Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling* (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs. 289-316) que permite una síntesis automática o semiautomática.

Además, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una forma de realización, dicha compuesto es un compuesto marcado con ^{18}F .

En otra forma de realización, dicho compuesto es un compuesto marcado con ^{19}F .

En aún otra forma de realización, dicho compuesto es un compuesto precursor.

La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la presente invención, preferentemente un compuesto de ^{18}F o marcado con ^{19}F de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención para su uso como un agente farmacéutico o diagnóstico o un agente de diagnóstico por imágenes.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención, preferentemente un compuesto de ^{18}F o marcado con ^{19}F de acuerdo con la presente invención, o una composición de acuerdo con la presente invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o el diagnóstico y/o el diagnóstico por imágenes de enfermedades del sistema nervioso central (CNS).

La invención también proporciona un compuesto de la fórmula

105

I marcado con ^{18}F o un composición que contiene a dicho compuesto para su uso como un agente de diagnóstico o agente de diagnóstico por imágenes, en particular para enfermedades del sistema nervioso central.

La invención también proporciona un conjunto de elementos que comprende un vial sellado que contiene una cantidad determinada de un compuesto

- a) que es un compuesto precursor de la fórmula I, o
- b) un compuesto de la fórmula V y un compuesto de la fórmula VI, definido precedentemente.

La invención también proporciona un método para detectar la presencia del receptor PBR (proteína translocadora) en el cuerpo de un paciente, preferentemente para el diagnóstico por imágenes de una enfermedad del sistema nervioso central en un paciente, que comprende:

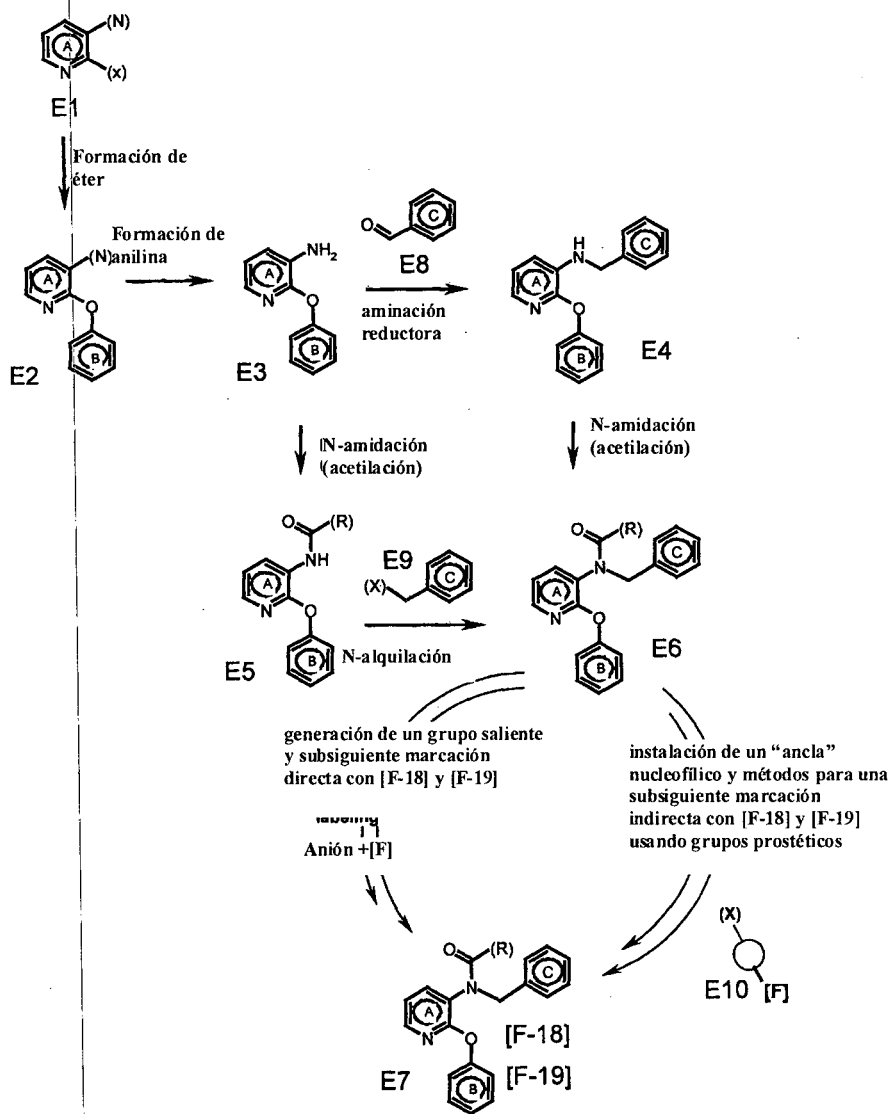
introducir en el cuerpo de un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado con ^{18}F de acuerdo con la presente invención o una composición que comprende dicho compuesto,

y detectar dicho compuesto o dicha composición por tomografía de emisión de positrones (PET).

La invención también proporciona un método de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central que comprende el paso de introducir en un paciente una cantidad adecuada de un compuesto de acuerdo con la presente invención, preferentemente de un compuesto de ^{18}F o marcado con ^{19}F de acuerdo con la presente invención.

El esquema de síntesis general del andamiaje tricíclico que comprende sistemas de anillos aromáticos A, B y C se muestra en el esquema 1: Por consiguiente, los compuestos de tipo El se al-

quilan con aniones de fenol para obtener compuestos de tipo E2, en tanto "(N)" representa un sustituyente que contiene nitrógeno, preferentemente nitro, y "(X)" representa un grupo saliente, p. ej. halo. El sustituyente "(N)" es convertido en un derivado anilina E3 mediante métodos que son conocidos por los especialistas en la técnica (p.ej. si "(N)" es nitro entonces una reacción de hidrogenación conduce al compuesto E3 deseado). La reacción de aminación reductora con aldehídos de tipo E8 conduce a anilinas de tipo E4.

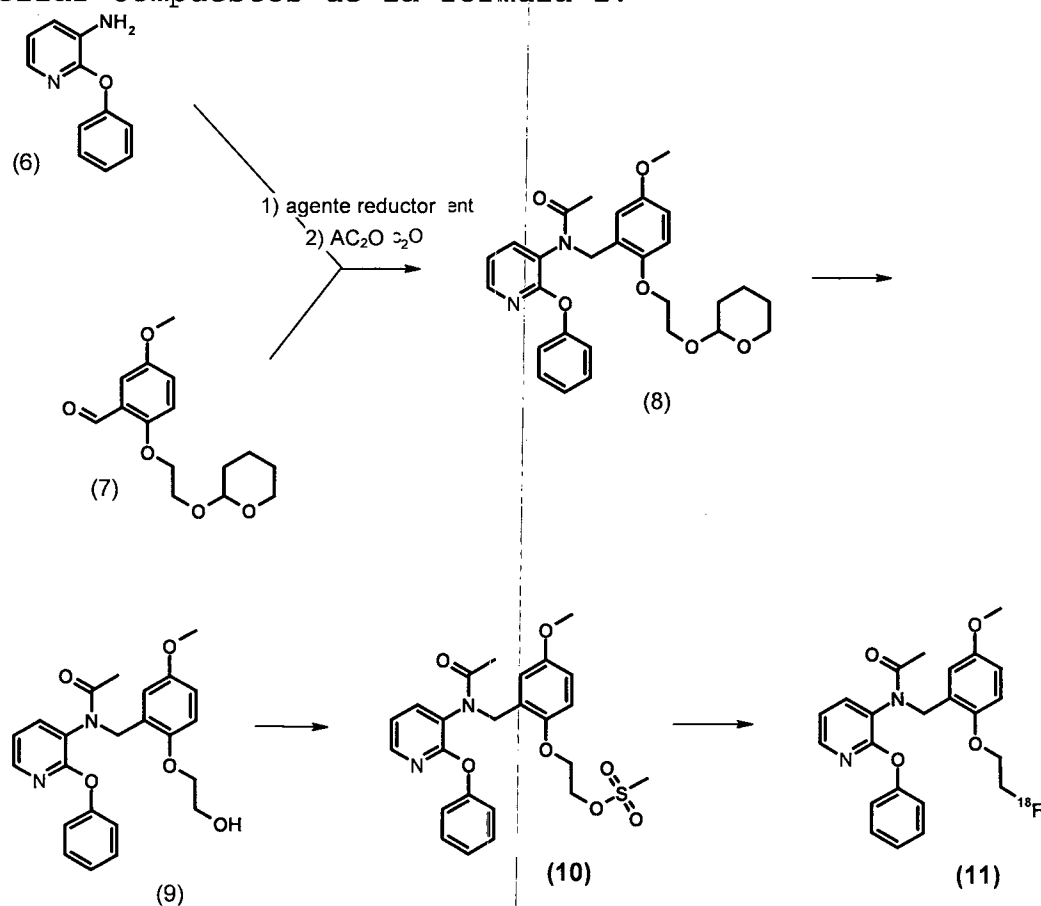


Esquema 1

Los compuestos de tipo E3 también se pueden convertir en compuestos de E5 mediante una reacción de amidación o N-ace-

tilación conocida por los especialistas en la técnica. Los compuestos de tipo E4 se pueden convertir en amidas de tipo 6. Pero las reacciones de alquilación de los compuestos de tipo E5 con agentes alquilantes de tipo E9 que representan al "anillo C" también conducen a compuestos de tipo E6. Hay dos abordajes para introducir la marca F-18 (y opcionalmente también la correspondiente marca F-19). Por ej., la instalación de un grupo saliente adecuado se puede lograr por mesilación del alcohol correspondiente (compárese con el esquema 2: (9) $\rightarrow$ (10)). Pero además, la reacción de alquilación de pequeños bloques de construcción marcados con F-18 (grupos prostéticos, E10) se puede usar para ligarlos a un grupo funcional nucleofílico que está siendo introducido en los compuestos de tipo E6 (compárese con el esquema 3, (15) $\rightarrow$ (19)).

El Esquema 2 describe un ejemplo particular de métodos para sintetizar compuestos de la fórmula I:



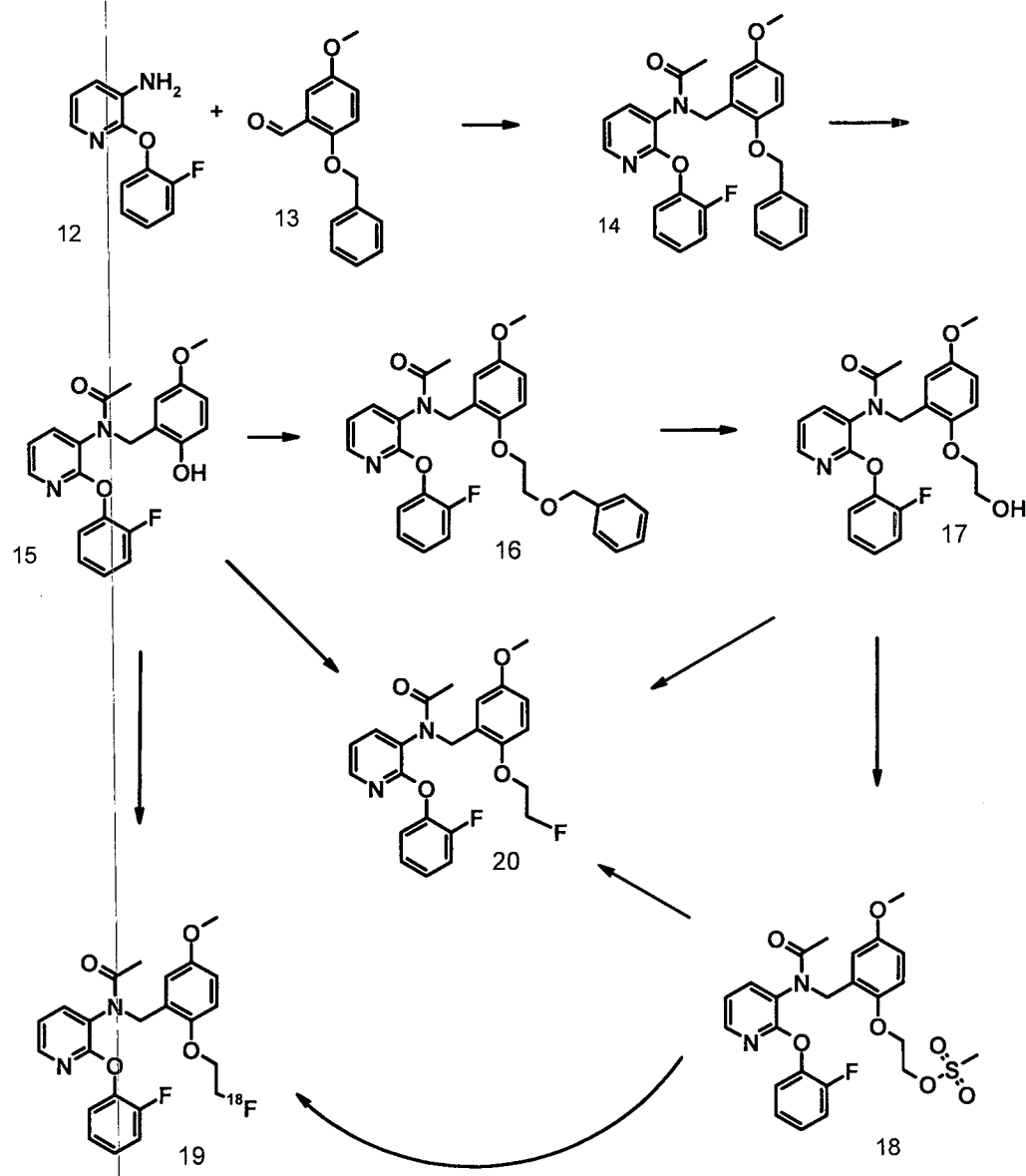
Esquema 2

La anilina 6 (*J. Med. Chem.* (2002), 45, 23, 5182-5185) y el aldehído 7 (EP1894915A1) son convertidos en una reacción de aminación reductora usando tris(acetoxi)borohidruro de sodio. La subsiguiente reacción de acetilación de la anilina secundaria cruda conduce al producto deseado 8. El éter de tetrahidropiraniilo 8 es clivado bajo condiciones ácidas usando PPTS en metanol. El alcohol deseado 9 es convertido en el correspondiente mesilato 10 usando cloruro de mesilo y trietilo y base de Hünig en diclorometano. La subsiguiente fluoración con KF y kryptofix conduce al compuesto marcado con [F-18] 11 deseado. La reacción de radiofluoración se puede conducir, por ejemplo en un recipiente de reacción típico (por ejemplo un vial de Wheaton) que es conocido por un especialista en la técnica o en un microrreactor. La reacción se puede calentar mediante métodos típicos, por ejemplo un baño de aceite, bloque de calentamiento o microondas. Las reacciones de radiofluoración se realizan en dimetilformamida, con carbonato de potasio como base y "kryptofix" como éter corona. Pero también se pueden usar otros solventes conocidos por los especialistas en la técnica. Las posibles condiciones incluyen, pero en un sentido no limitativo: dimetilsulfóxido y acetonitrilo como solvente y carbonato de tetraalquilamonio y tetraalquilfosfonio como base. En esta reacción se puede usar agua y/o alcohol como co-solvente. Las reacciones de marcación con flúor radioactivo se llevan a cabo en un lapso entre uno y 60 minutos. Los tiempos de reacción preferidos comprenden entre cinco y 50 minutos. Otros tiempos de reacción preferidos comprenden entre 10 y 40 min. Estas y otras condiciones para dicha radiofluoración son conocidas por los especialistas en la técnica (Coenen, *Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reac-*

tions, (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs.15-50). La radiofluoración se puede conducir en una "celda caliente" y/o mediante el uso de un módulo (revisión: Krasikowa, *Synthesis Modules and Automation in F-18 labeling* (2006), en: Schubiger P.A., Friebe M., Lehmann L., (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs. 289-316) que permite una síntesis automática o semiautomática.

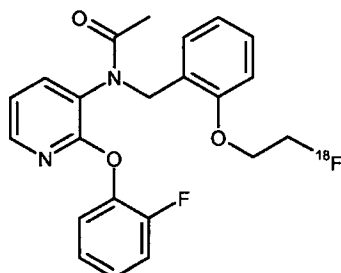
Otro abordaje se muestra a modo de ejemplo en el esquema 3: La anilina 12 (ABCR) y el aldehído 13 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007), 2614-2617) se hacen reaccionar entre sí mediante una reacción de aminación reductora usando tris(acetoxi)borohidruro de sodio. La subsiguiente acetilación del producto crudo conduce al producto deseado 14. El éter bencílico 14 es clivado mediante métodos que son conocidos por los especialistas en la técnica. Típicamente, se usa una hidrogenación catalítica heterogénea con hidrógeno y paladio sobre carbón para obtener el fenol 15. El fenol 15 se puede alquilar con bromuro de [^{18}F]-fluoroetilo (que es generado a partir de triflato de 2-bromoetilo (*Bioorg. Med. Chem.*; 11; 12; 2003; 2519 - 2528)) para obtener el compuesto 19. La alquilación del compuesto 15 con bromuro de 2-benciloxi-etilo usando carbonato de sodio como base en acetonitrilo conduce al compuesto 16. El compuesto 15 también se puede alquilar con 1-fluoro-2-iodoetano o con 1-bromo-2-fluoroetano. El producto de esta conversión es la correspondiente referencia estándar de F-19 20 para los experimentos de radiofluoración usando el mesilato 18. El mesilato 18 se puede preparar a partir del alcohol 17 mediante el uso de cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometa-

no. La hidrogenación del éter bencílico 16 con hidrógeno sobre paladio/carbón en isopropanol conduce al alcohol 17 mencionado con anterioridad.



Esquema 3

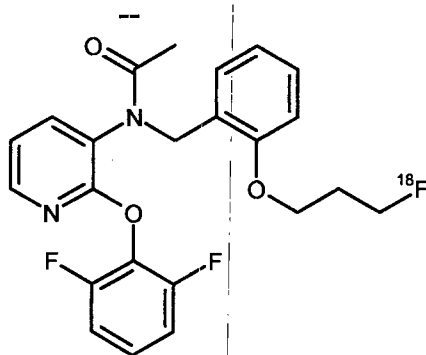
Otros compuestos similares que se pueden generar mediante los métodos descritos son:



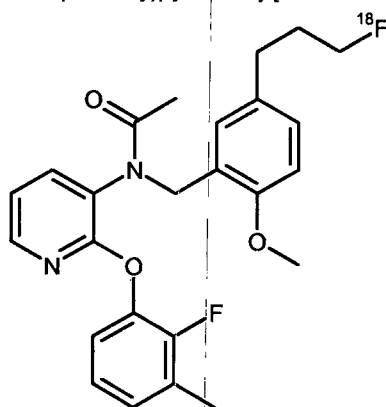
N-{2-[2-¹⁸F]fluoroetoxi]bencil}-N-[2-(2-fluorofenoxi)piridin-

108

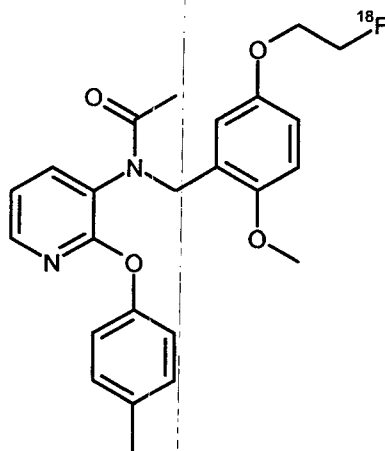
3-il]acetamida



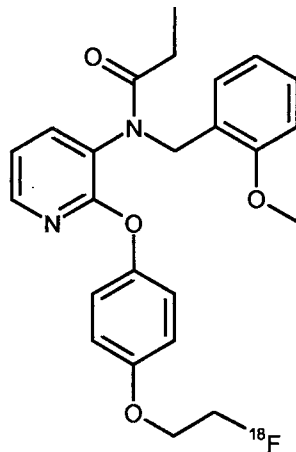
N-[2-(2,6-difluorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(3-
[¹⁸F]fluoropropoxi) bencil]acetamida



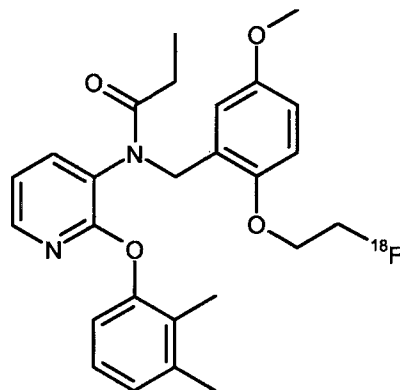
N-[2-(2-fluoro-3-metilfenoxi)piridin-3-il]-N-{5-[3-
[¹⁸F]fluoropropil]-2-metoxibencil}acetamida



N-{5-[2-[¹⁸F]fluoroetoxi]-2-metoxibencil}-N-[2-(4-
metilfenoxi)piridin-3-il]acetamida



N-(2-{4-[2-[¹⁸F]fluoroethoxy]fenoxi}piridin-3-il)-N-(2-metoxibencil)propanamida



N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]-N-{2-[2-[¹⁸F]fluoroethoxi]-5-metoxibencil}propanamida

Los compuestos de la invención se pueden usar en métodos de diagnóstico por imágenes, de diagnóstico y de tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y trastornos neurodegenerativos. Un método de diagnóstico por imágenes preferido es PET. Los trastornos del sistema nervioso central o neurodegenerativos pueden comprender, pero en un sentido no limitativo, mal de Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica.

Descripción breve de las figuras:

Figura 1: Esquema que muestra las maneras de sintetizar los compuestos de la invención.

109

Figura 1.1: Captación y eliminación de la radioactividad del [^{18}F] en sangre y cerebro en el tiempo después de inyección i.v. de [^{18}F]-2d en ratones normales ($n = 3$ por cada tiempo).

Figura 1.2: Captación y eliminación de la radioactividad del [^{18}F] en sangre y cerebro en el tiempo después de inyección i.v. de [^{18}F]-5d en ratones normales ($n = 3$ por cada tiempo).

Figura 2: Relación de la captación en cerebro en ratones a los 2 min - 30 min (porcentaje de captación de dosis inyectada por cada gramo de tejido (%ID/g)) del compuesto 21 en comparación con FEDAA (3) y DPA-714. Cuanto mayor es el valor de la relación mejor es la relación de señal a valor basal.

Figura 2.1: Autorradiografía ex vivo de secciones transversales de cerebro de ratas del modelo de ratas tratadas con ácido kaínico y controles simulados respectivos 30 min después de la inyección de [^{18}F]-2d (A-C). Se visualizó la microglía activada sobre las mismas secciones por subsiguiente inmunohistoquímica usando el anticuerpo Ox-42 (D-I). Las ratas tratadas con ácido kaínico (A) se compararon con ratas sometidas a tratamiento simulado (C). Nótese la intensa señal en la región del hipocampo, conocida por ser afectada en este modelo. En las ratas tratadas con ácido kaínico la co-inyección de [^{19}F]-2e bloqueó estas señales (B).

Las barras representan 1000 μm (D, F, H) y 100 μm (E, G, I). Los cortes se ubican a -3,1 mm del bregma. Las regiones de interés para la cuantificación y el cálculo de la respectiva relación de hipocampo / cerebelo están marcadas con círculos punteados.

Figura 2.2: Autorradiografía ex vivo de secciones transversales de cerebro de rata de ratas tratadas con ácido kaínico y

controles simulados respectivos 30 min después de la inyección de [^{18}F]-5d (A-C). Se visualizó la microglía activada sobre las mismas secciones por subsiguiente inmunohistoquímica usando el anticuerpo Ox-42 (D-I). Las ratas tratadas con ácido kaínico (A) se compararon con ratas sometidas a tratamiento simulado (C). Nótese la intensa señal en la región del hipocampo, conocida por ser afectada en este modelo. En las ratas tratadas con ácido kaínico la co-inyección de [^{19}F]-5e bloqueó estas señales (B).

Las barras representan 1000 μm (D, F, H) y 100 μm (E, G, I). Los cortes se ubican a -3,1 mm del bregma. Las regiones de interés para la cuantificación y el cálculo de la respectiva relación de hipocampo / cerebelo están marcadas con círculos punteados.

Figura 3:

Relación de señal-a-valor basal expresada como la relación de hipocampo / cerebelo calculada a partir de señales cuantificadas de autorradiografía ex vivo de cortes de cerebro de ratas tratadas con ácido kaínico.

Sección experimental

Procedimientos generales:

A: Fluoración con fluoruro [F-19] no radiactivo

A una solución de 1 eq. de material de partida en acetonitrilo (2ml/eq.) se agregan 1,1 eq. de fluoruro de potasio y kryptofix (1,1 eq.). La mezcla de reacción se calienta mediante microondas (130° C, 15 min) y se enfría a temperatura ambiente nuevamente. La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de éter dietílico y 10 ml de agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrae tres veces con 10 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de

magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilohexano.

B: Fluoración con fluoruro [F-18] radiactivo

Se captura [^{18}F]fluoruro acuoso (0,1-5GBq) en un cartucho QMA y se eluye con 5mg de K_2CO_3 en 0,95ml de MeCN +1mg de K_2CO_3 en 50 μl de agua en un vial Wheaton (5ml). El solvente se elimina calentando a 120°C por 10 mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agrega MeCN anhidro (1 ml) y se evapora como precedentemente. Este paso se repite tres veces. Se agrega una solución de material de partida (1 mg) en 300 μl de DMF anhidro. Luego de calentar a 120°C por 10 min la mezcla de reacción cruda se analiza usando HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; gradiente de solvente: comienzo 5% acetonitrilo - 95% acetonitrilo en agua en 7 min., flujo: 2ml/min. El compuesto marcado con F-18 deseado se confirma mediante co-inyección con el fluoro-estándar F-19 no radiactivo en la HPLC analítica. El producto crudo se purifica nuevamente mediante un cartucho C18 SPE y (50-2500 MBq) de ese producto pre-purificado se purifican mediante HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; acetonitrilo isocrático al 62% en agua 25 min., flujo: 3ml/min El producto deseado se obtiene (30-2000 MBq) según se reconfirma mediante co-inyección con el fluoro estándar F-19 no radiactivo en la HPLC analítico. La muestra se diluye con 60ml de agua y se inmoviliza en un cartucho Chromafix C18 (S), el cual se lava con 5ml de agua y se eluye con 1ml de etanol para dar 20-1800 MBq de producto en 1000 μl de EtOH.

H: Alquilación de fenoles

A una solución agitada de 1eq. de material de partida (derivado de fenol) y 1,5 eq. de carbonato de potasio en dimetilforma-

mida 3ml/1eq. Se agrega 2,5 mmol de agente alquilante. La mezcla de reacción se calienta a 70°C por 6 horas o mediante microondas a 110°C por 15 min. El solvente de la mezcla de reacción se evapora. Se agrega agua y éter metílico tert-butílico. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con éter metílico éter tert-butílico dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera y se seca con sulfato de magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

I: Conversión de alcohol al O- sulfonato correspondiente

A una solución de 1 eq. de material de partida y 1,5 eq. de diisopropiletilamina en 3 ml/mmol de diclorometano se agrega 1,3 eq. de cloruro de mesilo en algo de diclorometano por goteo a -10°C. La mezcla de reacción agitada se calienta durante un periodo de 4,5 h a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexano).

K: Conversión de alcohol al O- sulfonato correspondiente (versión 2)

A una solución de 1 eq. de material de partida en diclorometano (1,4 ml/eq.) y piridina (1,4 ml/eq.) se agrega piridina (1,1 eq.) cloruro de arilsulfonilo en diclorometano (1ml/eq.) por goteo a -10°C. La mezcla de reacción agitada se calienta durante un periodo de 4,5 h a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano. La fase orgánica se lavó con ácido sulfúrico 0,25 N (tres veces), solución saturada de carbonato ácido de sodio, agua y

salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna de sílice (gradiente de acetato de etilo-hexano).

L(1): Hidrogenación heterogénea

A una solución agitada de aproximadamente 20-50 mg de paladio sobre carbón (10%) se agregó isopropanol (8 ml por cada 1 mmol de material de partida) éter bencílico (educto) en algo de iso-propanol. La mezcla de reacción se agita en una atmósfera de hidrógeno por 16-20 horas. La mezcla de reacción se filtra; y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

L(2): Hidrogenación con hierro

A una solución agitada de 1 eq. de material de partida (derivado de nitro) y 5eq. de polvo de hierro en etanol (~86 eq) 1 ml/eq. Se agrega HCl (solución acuosa al 37%). La solución se mantiene a reflujo por 1 hora. La solución se enfría a 0°C. Se agrega NaOH 1N (40ml/mmol material de partida) por goteo. Se agregan diclorometano y salmuera. La fase orgánica se separó. La solución acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

W: Aminación reductiva y subsiguiente acetilación:

Una solución agitada de aldehído (1 eq.) y amina (1 eq.) en 60 ml de dicloroetano (pH = 5) se ajusta con ácido acético glacial a pH=5. A esta solución se agrega 70 mmol de tris-acetoxihidrobórano de sodio. La mezcla de reacción se agita durante la noche y se diluye con 5 ml de agua. El valor del pH se

ajusta con solución acuosa de hidróxido de sodio a pH = 8-9. La mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El producto crudo deseado se obtiene luego de la evaporación. El producto crudo se diluye en piridina seca (1,3 ml/mmol material de partida) y se enfría a 0°C. A esta solución agitada se agrega 1,25 eq. de anhídrido de ácido acético por goteo. La mezcla de reacción se agita durante la noche y se reduce a un tercio de su volumen y se diluye con diclorometano (2ml/mmol) y agua (2ml/mmol). La fase acuosa se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

Z: Desprotección de éter THP:

Se agrega 0,15 eq. de PPTS a una solución de 1 eq. de éter tetrahidropiránílico en 7 ml/mmol de metanol. La mezcla de reacción se agita durante la noche y se vierte sobre una solución agitada de hielo-agua y éter tert-butílico metílico. La fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae tres veces con éter tert-butílico metílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con carbonato ácido de sodio diluido, salmuera y se secan con sulfato de magnesio. El solvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna con gradiente de acetato de etilo-hexano.

Ejemplo 1

a) Síntesis de N-{2-[2-(benciloxi)etoxi]-5-metoxibencil}-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida (1a)

Se convirtieron 4,1 g (20 mmol) de 2-(4-fluorofeno-

112

xi)piridin-3-amina (Helv. Chim. Acta; 48; 1965; 336-347) y 5,7 g (20 mmol) de 2-[2-(benciloxi)etoxi]-5-metoxibenzaldehído (EP 1894915A1) de acuerdo con el procedimiento general W. El producto deseado se obtuvo en rendimiento cuantitativo.

MS-ESI: 517 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 69,75% H 5,66% N 5,42%

Determinado: C 69,72 % H 5,67 % N 5,40%

b) Síntesis de N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]acetamida (**1b**)

El producto deseado **1b** (1,15 g) se obtuvo a partir de **1a** (1,67 g, 3,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "L" en 83 % de rendimiento.

MS-ESI: 427 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 64,78% H 5,44% N 6,57%

Determinado: C 64,75% H 5,45% N 6,56%

c) Síntesis de metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo (**1c**)

El producto deseado **1c** se obtuvo en 97% de rendimiento (350 mg) a partir de **1b** (300 mg, 0,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "I".

MS-ESI: 505 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 57,13% H 4,99% N 5,55%

Determinado: C 57,14% H 5,00% N 5,56%

d) Síntesis N-[2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**1d**)

El producto deseado (**1d**) se obtuvo a partir de (**1c**) de

acuerdo con el procedimiento general "B".

e) Síntesis de 2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibenzaldehído (1e)

El producto deseado 1e se obtuvo de acuerdo con el procedimiento general „H" en 82% de rendimiento (82 mmol) a partir de 100 mmol de 2-hidroxí-5-metoxibenzaldehído (Aldrich) y 250 mmol de 1-bromo-2-fluoroetano (Aldrich).

MS-ESI: 199 (M^+ +1, 100). (Aldrich).

Análisis elemental:

Calculado: C 60,60% H 5,59%

Determinado: C 60,61% H 5,59%

f) Síntesis de N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida (1f) (estándar de referencia)

El producto deseado 1f se obtuvo a partir de 1,51 mmol (309 mg) de 2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-amina (Helv. Chim. Acta; 48; 1965; 336-347) y 1,51 mmol (300 mg) de 1e en 88,2 % de rendimiento (572mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 429 (M^+ +1, 100). (Aldrich).

Análisis elemental:

Calculado: C 64,48% H 5,18% N 6,54%

Determinado: C 64,46% H 5,19% N 6,54%

Ejemplo 2

a) Síntesis de N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]-N-{5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-2H-píran-2-iloxi)etoxi]bencil}acetamida (2a)

El producto deseado 2a se obtuvo a partir de 463mg 5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-2H-píran-2-iloxi)etoxi]benzaldehído (EP1894915A1) y 340mg 2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-amina (J. Org. Chem.; 60; 16; 1995; 4991-4994) en 55% de rendimiento de acuerdo con el procedimiento general "W".

113

MS-ESI: 523 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 66,65% H 6,56% N 5,36%

Determinado: C 66,63% H 6,57% N 5,35%

- b) Síntesis de N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida (2b)

El producto deseado 2b se obtuvo en 73% de rendimiento (265mg) a partir de 2a (432mg, 0,83 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 439 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 65,74% H 5,98% N 6,39%

Determinado: C 65,73% H 5,97% N 6,39%

- c) Síntesis de metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo (2c)

El producto deseado 2c se obtuvo en 96% de rendimiento (289mg) a partir de 2b (256 mg, 0,58 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "I".

MS-ESI: 517 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 58,13% H 5,46% N 5,42%

Determinado: C 58,16% H 5,47% N 5,41%

- d) Síntesis de N-[2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida (2d)

El producto deseado (2d) se obtuvo a partir de (2c) de acuerdo con el procedimiento general "B".

- e) Síntesis de N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]acetamida (2e)

El producto deseado 2e se obtuvo a partir de 0,3 mmol

(64,3mg) de 2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-amina (J. Org. Chem.; 60; 16; 1995; 4991-4994) y 58,9 mg (0,3mmol) de **1e** en 76 % de rendimiento (100 mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 441 (M^+ +1, 100) (Aldrich)

Análisis elemental:

Calculado: C 65,44% H 5,72% N 6,36%

Determinado: C 65,42% H 5,71% N 6,37%

Ejemplo 3

a) Síntesis de N-[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]-N-{5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]bencil}acetamida (**3a**)

El producto deseado **3a** se obtuvo a partir de 449mg de 5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]benzaldehído (EP1894915A1) y 500 mg de 2-(4-iodofenoxi)piridin-3-amina J. Chem. Soc. (1931), 529,533 en 75% de rendimiento (747 mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 619 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 54,38% H 5,05% N 4,53%

Determinado: C 54,38% H 5,05% N 4,53%

b) N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**3b**)

El producto deseado **3b** se obtuvo en 75% de rendimiento (459mg) a partir de **3a** (707mg, 1,14 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 535 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 51,70% H 4,34% N 5,24%

Determinado: C 51,72% H 4,35% N 5,23%

c) Síntesis de metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-iodofe-

noxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

El producto deseado **3c** se obtuvo en 96% de rendimiento (494mg) a partir de **3b** (431mg, 0,81 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "I".

MS-ESI: 613 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 47,07% H 4,11% N 4,57%

Determinado: C 47,10% H 4,12% N 4,56%

d) Síntesis de N-[2-([^{18} F]2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**3d**)

El producto deseado (**3d**) se obtuvo a partir de (**3c**) de acuerdo con el procedimiento general "B".

e) Síntesis de N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**3e**)

El producto deseado **3e** se obtuvo a partir de 0,23 mmol (71 mg) de 2-(4-iodofenoxi)piridin-3-amina J. Chem. Soc. (1931), 529, 533 y 45,1mg (0,23mmol) de **1e** en 37 % de rendimiento (37,2 mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 537 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 51,51% H 4,13% N 5,22%

Determinado: C 51,53% H 4,14% N 5,21%

Ejemplo 4

a) Síntesis de N-[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]-N-{5-metoxi-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]bencil}acetamida (**4a**)

El producto deseado **4a** se obtuvo a partir de 0,25g (1,22 mmol) de 2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-amina (ABCR) y 342 mg (1,17 mmol) de 5-metoxi-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]benzaldehído (EP1894915A1) en 66% de rendimiento (412mg) de acuerdo

con el procedimiento general W.

MS-ESI: 511 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 65,87% H 6,12% N 5,49%

Determinado: C 65,85% H 6,11% N 5,49%

- b) Síntesis de N-[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]acetamida (**4b**)

El producto deseado **4b** se obtuvo en 84% de rendimiento (140mg) a partir de **4a** (200mg, 0,39 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 427 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 65,87% H 6,12% N 5,49%

Determinado: C 65,85% H 6,11% N 5,49%

- c) Síntesis de metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo (**4c**)

El producto deseado **4c** se obtuvo en 71% de rendimiento (102mg) a partir de **4b** (122mg, 0,29 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "I".

MS-ESI: 505 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 57,13% H 4,99% N 5,55%

Determinado: C 57,15% H 5,00% N 5,56%

- d) Síntesis de N-[2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**4d**)

El producto deseado (**4d**) se obtuvo a partir de **4c** de acuerdo con el procedimiento general "B".

- e) Síntesis de N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-[2-(2-

115

fluorofenoxi)piridin-3-il]acetamida (**4e**)

El producto deseado **4e** se obtuvo a partir de 103 mg (0,5 mmol) de 2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-amina (ABCR).y 100 mg (0,5 mmol) **1e** en 74 % de rendimiento (159 mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 429 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	64,48%	H	5,18%	N	6,54%
------------	---	--------	---	-------	---	-------

Determinado:	C	64,47%	H	5,19%	N	6,53%
--------------	---	--------	---	-------	---	-------

Ejemplo 5

a) Síntesis de N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]-N-{5-metoxi-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]bencil}acetamida (**5a**)

Se convirtieron 250 mg (1,17 mg) de 2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-amina (ABCR) y 327 mg (1,17 mg) de 5-metoxi-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]benzaldehído (EP1894915A1)

de acuerdo con el procedimiento general W. El producto deseado **5a** (442 mg) se obtuvo en 73% de rendimiento.

MS-ESI: 621 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado:	C	69,21%	H	6,97%	N	5,38%
------------	---	--------	---	-------	---	-------

Determinado:	C	69,20%	H	6,98%	N	5,37%
--------------	---	--------	---	-------	---	-------

b) Síntesis de N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]acetamida (**5b**)

El producto deseado **5b** se obtuvo en 73% de rendimiento (122mg) a partir de **5a** (200mg, 0,38 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 437 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 68,79% H 6,47% N 6,42%

Determinado: C 68,77% H 6,46% N 6,43%

- c) Síntesis de metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo (5c)

El producto deseado 5c se obtuvo en 60% de rendimiento (74mg) a partir de 4b (105mg, 0,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "I".

MS-ESI: 515 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 60,69% H 5,88% N 5,44%

Determinado: C 60,68% H 5,89% N 5,43%

- d) Síntesis de N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-[18F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil]acetamida (5d)

El producto deseado (5d) se obtuvo a partir de 5c de acuerdo con el procedimiento general "B".

- e) Síntesis de N-[2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-il]-N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]acetamida (5e)

El producto deseado 5e se obtuvo a partir de 108 mg (0,5mg) de 2-(2,3-dimetilfenoxi)piridin-3-amina (ABCR) y 100mg (0,5 mmol) 1e en 17 % de rendimiento (38 mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 439 (M^+ +1, 100) (Aldrich)

Análisis elemental:

Calculado: C 68,48% H 6,21% N 6,39%

Determinado: C 68,46% H 6,22% N 6,38%

Ejemplo 6

- a) Síntesis de N-{5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]bencil}-N-(2-fenoxipiridin-3-il)acetamida (6a)

Se convirtieron 244 mg (1,31mmol) de 2-(fenoxi)piridin-3-
amina (J. Med. Chem. (2002), 45, 23, 5182) y 367 mg (1,31mmol) de
5-metoxi-2-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]benzaldehido
(EP1894915A1) de acuerdo con el procedimiento general W. El pro-
ducto deseado **6a** se obtuvo en 50% de rendimiento (322mg; 648 mi-
cromol).

MS-ESI: 492 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 68,28% H 6,55% N 5,69%

Determinado: C 68,27% H 6,56% N 5,68%

b) Síntesis de N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxibencil]-N-(2-
fenoxipiridin-3-il)acetamida (**6b**)

El producto deseado **6b** (438 micromol; 179mg) se obtuvo en
73% de rendimiento a partir de **6a** (295mg, 0,6 mmol) de acuerdo
con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 409 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 67,63% H 5,92% N 6,86%

Determinado: C 67,62% H 5,93% N 6,85%

c) Síntesis de metansulfonato de 2-(2-{[acetil(2-fenoxipiridin-3-
il)amino]metil}-4-metoxifenoxi)etilo (**6c**)

El producto deseado **6c** se obtuvo en 94% de rendimiento (146
mg, 0,3 mmol) a partir de **6b** (130mg, 0,32 mmol) de acuerdo con el
procedimiento general "I".

MS-ESI: 487 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 59,25% H 5,39% N 5,76%

Determinado: C 59,27% H 5,40% N 5,77%

d) Síntesis de N-[2-([^{18} F]2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-(2-

fenoxipiridin-3-il)acetamida (**6d**)

El producto deseado (**6d**) se obtuvo a partir de **6c** de acuerdo con el procedimiento general "B".

e) Síntesis de N-[2-(2-fluoroetoxi)-5-metoxibencil]-N-(2-fenoxipiridin-3-il)acetamida (**6e**)

El producto deseado **6e** se obtuvo a partir de 244 mg (1,31 mmol) 2-(fenoxi)piridin-3-amina (J. Med. Chem. (2002), 45, 23, 5182) y 260mg (1,31 mmol) **1e** en 82 % de rendimiento (442mg) de acuerdo con el procedimiento general "W".

MS-ESI: 411 ($M^+ +1$, 100) (Aldrich)

Análisis elemental:

Calculado: C 67,31% H 5,65% N 6,83%

Determinado: C 67,30% H 5,66% N 6,82%

Ejemplo 7

a) Síntesis de 2-[4-(2-tetrahidropirani-loxi-etoxi)-fenoxi]-3-nitro-piridina (**7a**)

El producto deseado **7a** se sintetizó de acuerdo con un procedimiento modificado de Alsaidi et al. (Síntesis; 11; 1980; 921 - 924) usando 2-cloro-3-nitro-piridina (Aldrich) y 4-(2-tetrahidropirani-loxi-etoxi)-fenol (J. Med. Chem. (1998), 41, 9, 1540-1554). El producto deseado **7a** se obtuvo en 76% de rendimiento.

MS-ESI: 361 ($M^+ +1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 59,99% H 5,59% N 7,77%

Determinado: C 60,00% H 5,58% N 7,75%

b) 2-[4-(2-tetrahidropirani-loxi-etoxi)-fenoxi]-piridin-3-ilamina (**7b**)

El producto deseado **7b** (526 mg; 1,6 mmol) se obtuvo a partir de **7a** (722 mg; 2,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento gene-

117

ral "L2".

MS-ESI: 330 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 65,44% H 6,71% N 8,48%

Determinado: C 65,42% H 6,70% N 8,47%

c) Síntesis de N-(2,5-dimetoxibencil)-N-(2-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]fenoxi}piridin-3-il)propanamida (7c)

MS-ESI: 537 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 67,15% H 6,76% N 5,22%

Determinado: C 67,12% H 6,75% N 5,21%

El producto deseado 7c (436 mg) se obtuvo a partir de 7b (1,21 mmol; 400 mg) y 2,5-dimetoxi-benzaldehído (Aldrich) de acuerdo con el procedimiento general W con la excepción de que en lugar de anhídrido de ácido acético se usó cloruro de propionilo. El producto deseado se obtuvo en 67% de rendimiento (0,81 mmol).

d) Síntesis de N-(2,5-dimetoxibencil)-N-(2-{4-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etoxi]fenoxi}piridin-3-il)propanamida (7d)

El producto deseado 7d se obtuvo en 75% de rendimiento (0,49 mmol; 221mg) a partir de 7c (350mg, 0,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento general "Z".

MS-ESI: 453 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 66,36% H 6,24% N 6,19%

Determinado: C 66,36% H 6,24% N 6,19%

e) Síntesis de 4-metilbencensulfonato de 2-[4-({3-[(2,5-dimetoxibencilo)(propanoil)amino]piridin-2-il}oxi)fenoxi]etilo (7e)

MS-ESI: 607 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 63,35% H 5,65% N 4,62%

Determinado: C 63,33% H 5,65% N 4,63%

El producto deseado **7e** (0,26 mmol; 158 mg) se obtuvo a partir de **7d** (0,33 mmol, 150 mg) de acuerdo con el procedimiento general K en 75% de rendimiento.

f) Síntesis de N-(2,5-dimetoxibencil)-N-{2-[4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenoxi]piridin-3-il}propanamida (**7f**)

El producto deseado (**7f**) se obtuvo a partir de (**7e**) de acuerdo con el procedimiento general "B".

g) Síntesis de N-(2,5-dimetoxibencil)-N-{2-[4-(2-fluoroetoxi)fenoxi]piridin-3-il}propanamida (**7g**)

El producto deseado **7g** (48mg; 0,106 mmol) se sintetizó a partir de **7f** (0,156 mmol; 94 mg) de acuerdo con el procedimiento general "A" en 68% de rendimiento

MS-ESI: 455 (M⁺ +1, 100).

Análisis elemental:

Calculado: C 66,07% H 5,99% N 6,16%

Determinado: C 66,07% H 5,99% N 6,16%

Biología

La meta de la presente invención fue encontrar un compuesto marcado con F-18 mejorado en comparación con el estado actual de la técnica que se pueda usar para detectar una microglía activada por medio del diagnóstico por imágenes con PET en la búsqueda del receptor periférico de benzodiazepinas (PBR) también conocido como la proteína translocadora de 18 kDa (TSPO). Según se demuestra con los datos de la presente invención, los compuestos [¹⁸F]-**2d** y [¹⁸F]-**5d** mostraron sorpresivamente una relación de señal-a-valor basal mejorada en lesiones de cerebro inducidas con ácido kaínico

en ratas en comparación con los trazadores [^{18}F]-FEDAA1106 (3) y [^{18}F]-DPA-714 (1.2).

Se investigó la biodistribución de [^{18}F]-2d y [^{18}F]-5d en ratones macho NMRI saludables (28,3 -35,6 g peso corporal, n = 3 animales por cada tiempo) a los 2, 5, 30, 60 y 180 / 240 min después de administrar una inyección intravenosa de 0,264 MBq de [^{18}F]-2d y 0,268 MBq de [^{18}F]-5d por animal, respectivamente. Hasta los tiempos indicados, se recolectaron colectivamente orina y heces. En los tiempos respectivos los ratones fueron sacrificados y se removieron los tejidos. La radioactividad [^{18}F] se analizó con un contador gamma (Tab. 1.1, 2.1 y 1.2, 2.2).

El compuesto [^{18}F]-2d mostró una captación en cerebro inicial alta de radioactividad [^{18}F] ($1,37 \pm 0,04\%$ de dosis inyectada/g a los 2 min p.i.) y una eliminación inicial alta de aproximadamente 72% de la radioactividad del cerebro 30 min p.i. ($0,37 \pm 0,04\%$ de dosis inyectada/g; Fig. 1.1) con una relación de 2 min / 30 min de 3,7 (Tab.3). En general, la cantidad de radioactividad en sangre y cerebro disminuyó sobre el período de tiempo investigado. No se detectó una captación de radioactividad relevante en huesos (2,3% de dosis inyectada/g a los 180 min). Se acumuló una cantidad sustancial de radioactividad en los órganos con una expresión constitutiva de PBR conocida (por ejemplo en pulmón, corazón, adrenales).

La excreción de radioactividad durante el período de tiempo observado fue principalmente en orina (orina $13,09 \pm 1,33\%$ de dosis inyectada, heces $0,59 \pm 0,61\%$ de dosis inyectada a los 180 min p.i.) (Tab. 1.1).

El compuesto [^{18}F]-5d mostró una captación en cerebro inicial alta de radioactividad [^{18}F] ($1,61 \pm 0,23\%$ de dosis inyectada/g a

los 2 min p.i.) y una eliminación inicial alta de aproximadamente 73% de la radioactividad del cerebro 30 min p.i. ($0,44 \pm 0,15\%$ de dosis inyectada/g; Fig. 1,2) con una relación de 2 min / 30 min de 3,7 (Tab.3). En general, la cantidad de radioactividad en sangre y cerebro disminuyó sobre el período de tiempo investigado. No se detectó una captación de radioactividad relevante en huesos (2,6 % de dosis inyectada/g a los 240 min). Se acumuló una cantidad sustancial de radioactividad en los órganos con una expresión constitutiva de PBR conocida (por ejemplo en pulmón, corazón, adrenales).

La excreción de radioactividad durante el período de tiempo observado fue principalmente en orina (orina $15,24 \pm 1,25\%$ de dosis inyectada, heces $0,74 \pm 1,01\%$ de dosis inyectada a los 240 min p.i.) (Tab. 1.2).

La acumulación de [^{18}F]-2d y [^{18}F]-5d se visualizó ex vivo usando un modelo de epilepsia inducida por ácido kaínico en rata y los respectivos controles simulados. Brevemente, se indujo epilepsia en ratas inyectando ácido kaínico por vía i.p.. El día ocho después de comenzar el tratamiento con ácido kaínico, se inyectaron los compuestos [^{18}F]-2d y [^{18}F]-5d en la vena de la cola de las ratas y sus controles simulados tratados (PBS en lugar de ácido kaínico) a una dosis de 25,8-35,8 MBq (aproximadamente 1,0 μg) por rata. Las ratas fueron sacrificadas treinta minutos después de la inyección intravenosa, se retiraron los cerebros, se congelaron inmediatamente y efectuaron cortes transversales con un crióstato. Los cortes fueron expuestos a placas de PhosphoImager durante la noche. Las señales autorradiográficas resultantes fueron analizadas cuali y cuantitativamente (Fig. 2.1 A y C, 2.2 A y C). Después de la exposición, las secciones fueron teñidas

mediante inmunohistoquímica con un anticuerpo Ox-42 (anti CD11b/c) para confirmar la activación de la microglía inducida por ácido kaínico (Fig. 2.1 D y H, 2.2 D y H,). Las señales, ubicadas principalmente en la región del hipocampo como se puede observar en las autorradiografías de ratas tratadas con ácido kaínico, coincidieron con las señales inmunohistoquímicas (Fig. 2.1 D-E y Fig. 2.2 D-E). Para determinar la especificidad de la unión de [^{18}F]-2d y [^{18}F]-5d, las ratas tratadas con ácido kaínico recibieron inyecciones con [^{19}F]-2e y [^{19}F]-5e, respectivamente. Se obtuvo una señal autorradiográfica significativamente reducida con estas ratas en las respectivas regiones del cerebro (Fig. 2.1 B y 2.2 B), en tanto se pudo confirmar la activación de la microglía en estas secciones de cerebro por coloración con Ox-42 (Fig. 2.1 F-G y 2.2 F-G). Los controles con tratamiento simulado solamente recibieron inyecciones de [^{18}F]-2d o [^{18}F]-5d pero no mostraron señales autorradiográficas significativas en el hipocampo o en ninguna otra región de cerebro salvo las regiones con expresión constitutiva de PBR (Fig. 2.1 C y 2.2 C). Se confirmó por inmunohistoquímica la ausencia de microglía activada (Fig. 2.1 H-I y 2.2 H-I). Las señales autorradiográficas en los ventrículos se deben a la expresión constitutiva conocida del PBR en las células del epéndimo y del plexo coroideo.

Se cuantificaron las señales autorradiográficas. Se midió la intensidad de la señal en una región de interés (ROI) del hipocampo y se comparó con una ROI en el cerebelo, que se usó como región de referencia. La relación de señal-a-valor basal se expresó como la relación de hipocampo / cerebelo (Tab. 3, Fig. 3) y era más alto para 5d ($3,0 \pm 0,9$) y 5e ($5,6 \pm 1,8$) en comparación con [^{18}F]-FEDAA1106 ($1,2 \pm 0,2$) y [^{18}F]-DPA-714 ($2,4 \pm 0,5$).

Sorpresivamente, la relación de señal-a-valor basal inducida por [¹⁸F]-2d y [¹⁸F]-5d, así como su eliminación del cerebro, era superior a la de sustancias conocidas como [¹⁸F]-FEDAA1106 (3) y [¹⁸F]-DPA-714 (1.2) (Tab. 3) en tanto los cuatro compuestos son ligandos PBR de gran afinidad, que no se unen al CBR (receptor central de diazepinas) (Tab.4).

Tabla 1.1: La excreción de la radioactividad [¹⁸F] por orina y heces después de la inyección de [¹⁸F]-2d en ratones normales se detectó con un contador gamma, expresada como % de dosis inyectada.

Tabla 1.1: % de dosis inyectada (corregido para el decaimiento)

Tiempo / Órgano:	2 min	5 min	30 min	60 min	180 min
Orina	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	1,72 ± 0,08	4,21 ± 0,39	13,09 ± 1,33
Heces	0,00 ± 0,00	0,02 ± 0,03	0,01 ± 0,00	0,03 ± 0,03	0,59 ± 0,61

Tabla 1.2: La excreción de la radioactividad [¹⁸F] por orina y heces después de la inyección de [¹⁸F]-5d en ratones normales se detectó con un contador gamma, expresada como % de dosis inyectada.

Tabla 1.2: % de dosis inyectada (corregido para el decaimiento)

Tiempo / Órgano:	2 min	5 min	30 min	60 min	240 min
Orina	0,02 ± 0,02	0,04 ± 0,00	2,33 ± 1,20	4,21 ± 0,97	15,24 ± 1,25
Heces	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,02	0,04 ± 0,02	0,74 ± 1,01

Tabla 2.1: Biodistribución de radioactividad de [¹⁸F] en di-

ferentes tiempos después de inyección de [^{18}F]-2d en ratones normales detectada con un contador gamma en los respectivos órganos, expresada como el % de dosis inyectada/g ($n = 3$ por cada tiempo). La captación del trazador en los diferentes órganos es coherente con la expresión constitutiva local conocida del PBR.

Tabla 2.1: % de dosis inyectada/g (corregido para el decaimiento)

Tiempo / Órgano	2 min	5 min	30 min	60 min	180 min
Bazo	1,50±0,20	4,78±0,73	6,98±0,82	6,09±0,50	4,07±0,51
Hígado	1,20±0,28	1,41±0,26	1,61±0,43	1,56±0,22	1,29±0,20
Riñón	5,92±1,40	7,45±1,00	10,99±1,0	11,04±0,48	10,63±1,41
			8		
Pulmón	61,50±10,42	34,75±6,5	10,66±0,7	6,31±0,34	4,57±1,44
		6	1		
Hueso	0,87±0,11	1,30±0,02	1,67±0,32	1,75±0,09	2,25±0,20
Corazón	16,53±0,48	17,09±0,6	7,94±1,52	5,22±0,61	2,78±0,18
		4			
Cerebro	1,37±0,04	0,95±0,07	0,37±0,04	0,34±0,02	0,35±0,02
Grasas	0,41±0,49	0,25±0,06	0,46±0,10	0,49±0,06	2,02±1,06
Tiroides	2,15±1,49	2,65±0,58	3,95±0,81	3,88±0,10	3,91±0,75
Músculos	1,23±0,47	1,58±0,52	1,80±0,17	2,34±0,23	1,84±0,29
Piel	0,51±0,14	0,60±0,11	0,98±0,06	1,14±0,06	1,60±0,19
Sangre	2,35±0,15	1,44±0,07	0,70±0,14	0,60±0,09	0,66±0,09
Estómago	2,15±1,25	1,89±1,77	3,49±0,45	4,37±0,51	4,37±0,68
Testícu- los	0,48±0,10	0,50±0,15	0,79±0,11	0,84±0,09	1,14±0,11
Adrenales	7,37±2,53	10,39±3,4	15,51±0,4	23,01±8,20	13,74±7,36
		4	8		

Intestino	0,82±0,04	1,36±0,33	2,15±0,62	2,33±0,34	4,28±0,94
Páncreas	1,91±0,33	2,23±0,60	2,85±0,03	2,56±0,26	1,76±0,40

Tabla 2.2: Biodistribución de radioactividad de [¹⁸F] en diferentes tiempos después de inyección de [¹⁸F]-5d en ratones normales detectada con un contador gamma en los respectivos órganos, expresada como el % de dosis inyectada/g (n = 3 por cada tiempo). La captación del trazador en los diferentes órganos es coherente con la expresión constitutiva local conocida del PBR.

Tabla 2,2: % de dosis inyectada/g (corregido para el decaimiento)

Tiempo / Órgano:	2 min	5 min	30 min	60 min	240 min
Bazo	1,40±0,06	3,25±0,15	5,68±0,59	5,79±0,10	3,02±0,25
Hígado	1,51±0,38	2,19±,31	3,52±1,35	2,35±0,35	1,76±0,23
Riñón	6,15±1,95	8,53±1,50	9,53±0,82	9,57±0,76	6,84±0,69
Pulmón	65,87±15,87	45,38±5,54	9,83±1,66	6,46±1,07	3,42±0,73
Hueso	1,02±0,31	1,41±0,19	2,05±0,08	1,69±0,26	2,59±0,56
Corazón	17,21±1,43	18,45±1,69	7,53±2,41	5,76±0,87	2,21±0,24
Cerebro	1,61±0,23	1,13±0,22	0,44±0,51	0,34±0,06	0,32±0,08
Grasas	0,24±0,08	0,24±0,03	0,61±0,26	3,27±0,30	0,86±0,10
Tiroides	3,97±1,12	4,25±0,79	3,81±0,42	3,21±0,75	2,50±0,15
Músculos	1,23±0,27	1,89±0,32	2,14±0,31	2,13±0,21	1,32±0,11
Piel	0,52±0,02	0,79±0,07	1,23±0,21	1,39±0,10	1,47±0,06
Sangre	2,75±0,40	2,13±0,23	0,80±0,17	0,75±0,01	0,60±0,07
Estómago	2,03±1,05	3,04±0,49	3,01±0,70	4,21±0,25	3,43±0,54
Testículos	0,50±0,01	0,71±0,10	0,75±0,19	0,90±0,10	0,94±0,12
Adrenales	9,90±1,17	28,94±11,26	12,31±0,43	16,66±2,86	13,93±6,07
Intestino	0,77±0,24	1,42±0,02	2,48±0,78	3,31±0,16	3,96±0,16
Páncreas	1,54±0,34	2,37±0,56	2,46±0,19	2,34±0,48	1,41±0,22

Tabla 3: Comparación de diferentes parámetros de [^{18}F]-2d, [^{18}F]-5d, [^{18}F]-FEDAA1106 (3) y [^{18}F]-DPA-714 (1.2).

Tabla 3:

	[^{18}F]- FEDAA1106	[^{18}F]-DPA- 714	[^{18}F]-2d	[^{18}F]-5d
Relación de Hi- p/Cereb en modelo con ácido kaínico en rata: autorra- diografía de 30 min ex vivo	1,2 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 1,8	3,0 $\pm$ 0,9
Eliminación del cerebro de ratón relación de 2 min / 30 min	2,0	2,4	3,7	3,7

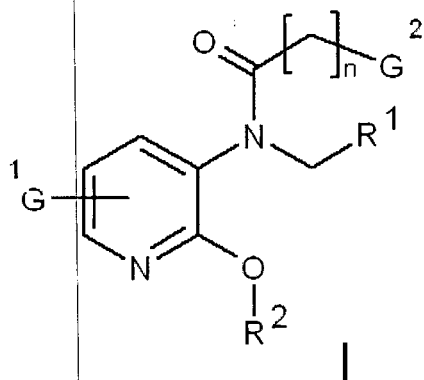
Tabla 4: Comparación de diferentes parámetros de [^{19}F]-2e, [^{19}F]-5e, [^{19}F]-FEDAA1106 y [^{19}F]-DPA-714

Tabla 4:

	[^{19}F]- FEDAA1106	[^{19}F]-DPA- 714	[^{19}F]-2e	[^{19}F]-5e
PBR K_i (nM) [^3H]-PK11195	1,5 $\pm$ 0,15	1,46 $\pm$ 0,12	3,6 $\pm$ 1,3	2,57 $\pm$ 0,06
CBR K_i (nM) [^3H]-flumazenilo	>20000	>20000	>20000	>20000

En particular, la invención se relaciona con

1. Un compuesto de fórmula I



donde

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de (G^3)arilo, (G^3)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo sustituido, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo sustituido y (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo sustituido;

G^1 , G^2 y G^3 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno y L,

con la condición de que los compuestos de fórmula I contienen exactamente un L;

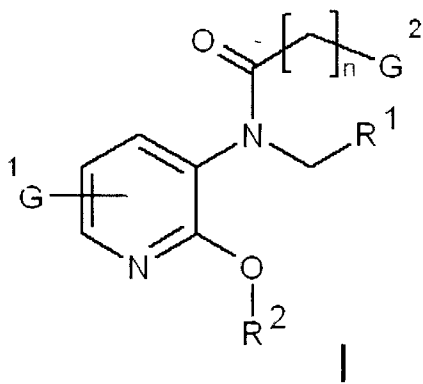
L se selecciona entre el grupo que consiste de R^3 , [^{18}F]fluoro y [^{19}F]fluoro;

R^3 un grupo saliente;

donde n es un entero entre 0 y 6;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas, y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

122



donde

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de (G^3)arilo, (G^3)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo sustituido, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo sustituido y (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo sustituido;

G^1 , G^2 y G^3 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno y L,

con la condición de que los compuestos de fórmula I contienen exactamente un L;

L se selecciona entre el grupo que consiste de R^3 , [^{18}F]fluoro y [^{19}F]fluoro;

R^3 un grupo saliente;

donde n es un entero entre 0 y 6;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas,

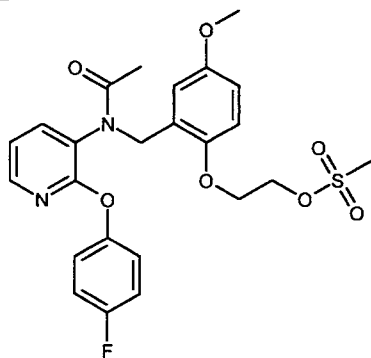
y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la cláusula 1, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste de $-I^+(\text{arilo})(X^-)$, $-I^+(\text{heteroarilo})(X^-)$, nitro, $-N^+(\text{Me})_3(X^-)$, halo, en particular cloro, bromo y yodo, mesiloxi, tosilo, trifluormetilsulfonilo, nonafluorobutilsulfonilo, (4-bromo-fenil)sulfonilo, (4-nitro-fenil)sulfonilo, (2-nitro-fenil)sulfonilo, (4-isopropil-fenil)sulfonilo, (2,4,6-tri-isopropil-fenil)sulfonilo, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfonilo, (4-*tert*butil-fenil)sulfonilo, y (4-metoxi-fenil)sulfonilo.

3. El compuesto de acuerdo con la cláusula 2, donde X^- se selecciona entre el grupo que consiste del anión de un ácido inorgánico y el anión de un ácido orgánico.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 3, donde X^- se selecciona entre el grupo que consiste de $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $\text{C}_4\text{F}_9\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , anión yoduro, anión bromuro, anión cloruro, anión perclorato (ClO_4^-), y anión fosfato.

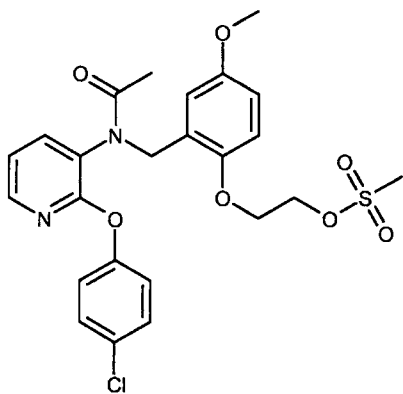
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas precedentes el cual se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste de



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

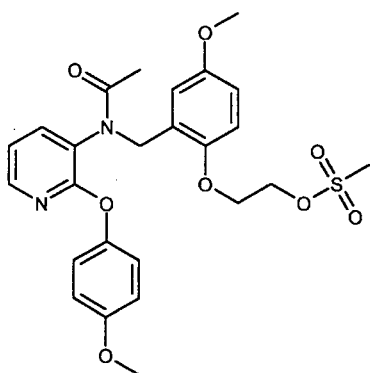
o

124



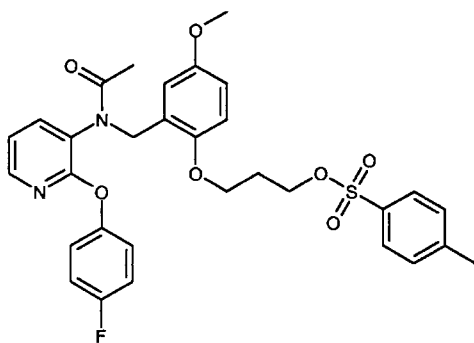
metansulfonato de 2-[2-((acetil[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

○



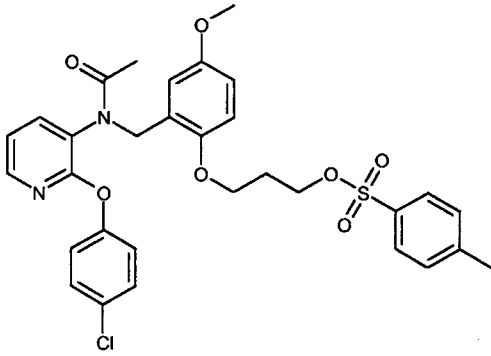
metansulfonato de 2-[2-((acetil[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

○



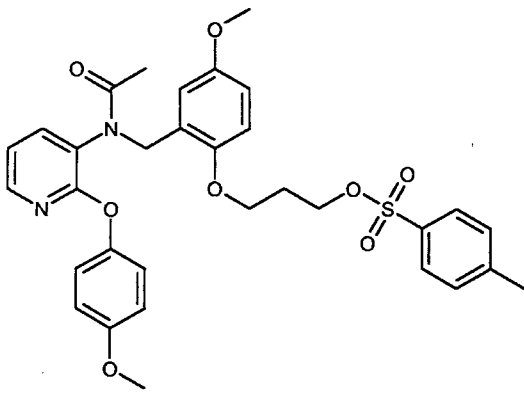
4-metilbencensulfonato de 3-[2-((acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]propilo

○



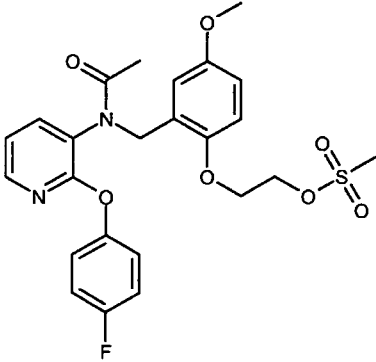
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il] amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

o



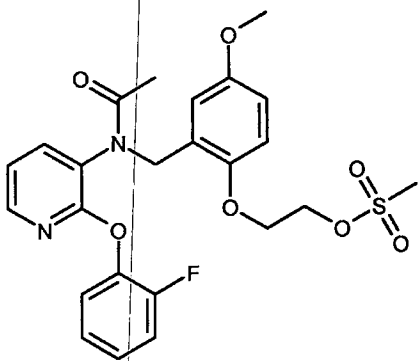
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il] amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

6. Un compuesto de la fórmula



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il] amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

7. Un compuesto de la fórmula



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4 donde L no es fluoro, en particular no es [^{18}F]fluoro ni [^{19}F]fluoro.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde L es [^{18}F]fluoro o un compuesto de la cláusula 5, 6 o 7 donde el grupo mesiloxi y el grupo tosiloxi se reemplaza por [^{18}F]fluoro.

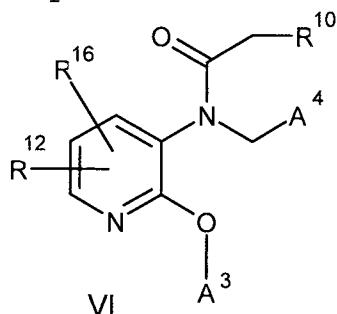
10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-4, donde L es [^{19}F]fluoro o un compuesto de la cláusula 5, 6 o 7, donde el grupo mesiloxi y el grupo tosiloxi se reemplazan por [^{19}F]fluoro.

11. Un método de síntesis de un compuesto como se define en las cláusulas 9 o 10, en el cual un compuesto de acuerdo con la cláusula 1-8 se hace reaccionar con un agente de fluoración con F, donde $F = ^{18}\text{F}$ o ^{19}F .

12. El método de acuerdo con la cláusula 11, donde dicho agente de la fluoración con F es un compuesto que consiste de aniones F, preferentemente un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano K F, por ejemplo sal de éter-crown Kryptofix KF, KF, HF, KH F₂, CsF, NaF y sales tetraalquilamonio de F, tales como [^{18}F]fluoruro de tetrabutilamonio, y donde F =

^{18}F o ^{19}F .

13. Un compuesto de fórmula VI



donde

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste de $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo y hidrógeno;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ alquinilo, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ alquenilo y $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alcoxi;

A^3 y A^4 son iguales o diferentes y de la estructura $(\text{R}^{12}) (\text{R}^4) (\text{R}^5)$ fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste de R^{13} y hidrógeno;

R^{13} es hidroxilo;

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} .

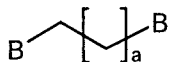
R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ alquinilo, $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ alquenilo y $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alcoxi;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas, y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

14. Un método de síntesis de un compuesto como se de-

fine en la cláusula 9 o la cláusula 10, que consiste de los pasos:

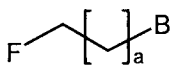
- fluorar con F un compuesto de fórmula V



V

fórmula V

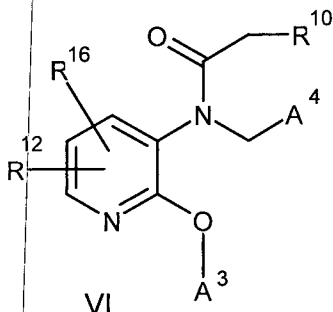
con un agente de fluoración con F para dar un compuesto de fórmula IV,



IV

fórmula IV

- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



VI

donde F en la fórmula IV es [¹⁸F]fluoro o [¹⁹F]fluoro,

a es un entero entre 0 y 5,

B un grupo saliente,

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste de (C₁-C₆)alquilo y hidrógeno;

R¹⁶ se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C₁-C₅)alquilo, (C₂-C₅)alquinilo), (C₂-C₅)alquenilo y (C₁-C₅)alcoxi;

A³ y A⁴ son iguales o diferentes y de la estructura (R¹²) (R⁴) (R⁵) fenilo;

R¹² se selecciona entre el grupo que consiste de R¹³ y hidrógeno;

R^{13} es hidroxí,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} ;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo, (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas,

y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo

y

donde dicho agente de fluoración con F es como se define en la cláusula 10,

y donde $F = {}^{18}F$ o ${}^{19}F$,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} .

15. El método de acuerdo con la cláusula 14, donde B se selecciona entre el grupo que consiste de yodo, bromo, cloro, metilosilo, tosilo, trifluormetilsulfonilo, y nonafluorobutilsulfonilo.

16. Una composición que consiste de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-10 y 13 y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

17. La composición de acuerdo con la cláusula 16, donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la cláusula 9.

18. La composición de acuerdo con la cláusula 16, donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la cláusula 10.

19. La composición de acuerdo con la cláusula 16, donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la cláusula 8.

20. La composición de acuerdo con la cláusula 16, donde dicho compuesto es un compuesto de acuerdo con la cláusula 13.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-10, preferentemente un compuesto de acuerdo con la cláusula 8 ó 9, 31 ó 32 o una composición de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 16, 17, 18, 19, 20 ó 36 como un fármaco o agente de diagnóstico o agente de diagnóstico por imágenes.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-10, preferentemente un compuesto de acuerdo con la cláusula 9, 10, 31 ó 32 o una composición de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 16, 17, 18, 19 ó 20 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o diagnóstico y/o diagnóstico por imágenes de enfermedades del sistema nervioso central (CNS).

23. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 9, 31 ó 32 o una composición de acuerdo con la cláusula 17 ó 36 para su uso como un agente de diagnóstico o un agente de diagnóstico por imágenes, en particular para enfermedades del sistema nervioso central.

24. Un conjunto de elementos que consiste de un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de acuerdo con

a) la cláusula 5 o la cláusula 8,

b) la cláusula 13 o

b) las fórmulas V y VI, definidas en cualquiera de las cláusulas 14-15.

25. Un método para detectar la presencia del receptor pe-

riférico de benzodiazepinas (proteína translocadora) en el cuerpo de un paciente, preferentemente para el diagnóstico por imágenes de una enfermedad del sistema nervioso central en un paciente, que consiste de:

introducir en el cuerpo de un paciente una cantidad detectable de un compuesto de acuerdo con la cláusula 9, 32 ó 33 o una composición de acuerdo con la cláusula 17 ó 36,

y detectar dicho compuesto o dicha composición por tomografía de emisión de positrones (PET).

Las enfermedades preferidas del sistema nervioso central son mal de Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

26. Un método de tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central que consiste del paso de introducir en un paciente una cantidad adecuada de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-10 y 13, preferentemente de un compuesto de acuerdo con la cláusula 9 ó 10.

Las enfermedades preferidas del sistema nervioso central son mal de Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

27. Un método para monitorear el efecto en un paciente de una terapia con un agente terapéutico de utilidad para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo mediante diagnóstico por imágenes de un paciente tratado con el agente usando un compuesto de acuerdo con la cláusula 9, 32 ó 33.

El método de diagnóstico por imágenes preferentemente es PET.

28. Un método para monitorear la respuesta a una terapia en un mamífero que sufre de un trastorno neurodegenerativo, que con-

siste de los pasos de:

- a) diagnosticar por imágenes al mamífero usando un ligando del receptor periférico de benzodiazepinas marcado radioactivamente de acuerdo con la cláusula 9, 32 ó 33
- b) administrarle a un mamífero que lo necesita al menos un agente adecuado para la terapia de una enfermedad neurodegenerativa,
- c) diagnosticar por imágenes al mamífero del paso b) usando el compuesto de a),
- d) comparar el nivel de neuroinflamación del CNS usando las señales obtenidas con el ligando del receptor periférico de benzodiazepinas marcado radioactivamente.

29. Un método de acuerdo con la cláusula 25, en donde los pasos a), b), y/o c) se repiten según necesidad.

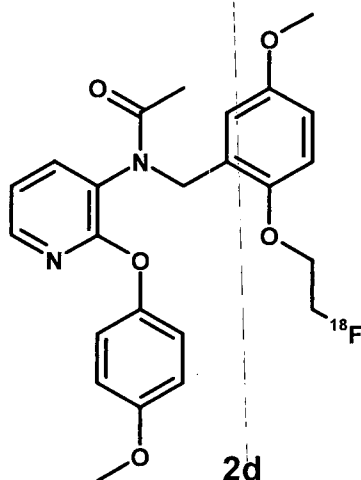
El trastorno neurodegenerativo de las cláusulas 26 - 28 se selecciona preferentemente del grupo de trastornos que consiste de mal de Alzheimer, demencia, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica.

30. Compuestos de cláusula 9, 32 ó 33 y derivados relacionados, en donde ^{18}F es reemplazado por iodo (por ejemplo I-123). Estos compuestos son adecuados como agentes de diagnóstico por imágenes para aplicaciones de SPECT.

31. Uso de los compuestos de la cláusula 27 en aplicaciones de SPECT.

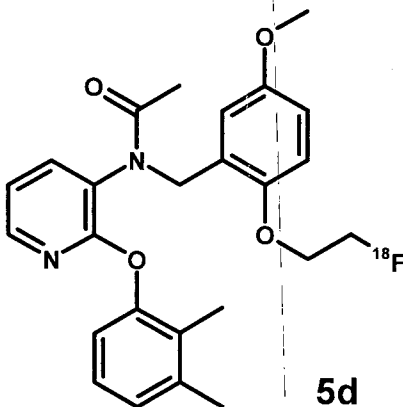
32. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 9 que tiene la siguiente estructura

mg



2d

33. Un compuesto de acuerdo con la cláusula 9 que tiene la siguiente estructura



5d

34. Un compuesto de acuerdo con las cláusulas 32 y 33 como un compuesto de diagnóstico.

35. Un compuesto de acuerdo con las cláusulas 32 y 33 como un compuesto de diagnóstico útil en el diagnóstico por imágenes con PET del mal de Alzheimer.

36. Una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con las cláusulas 32 y 33.

37. Una composición de diagnóstico de acuerdo con la cláusula 36 para el diagnóstico por imágenes con PET del mal de Alzheimer.

38. Un conjunto de elementos que comprende un vial sellado que comprende un compuesto de acuerdo con las cláusulas 32 ó 33.

39. Una composición farmacéutica o de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con la cláusula 9.

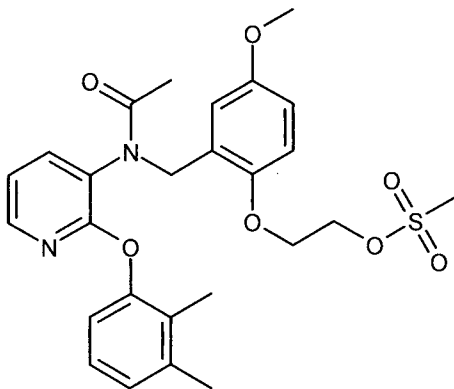
40. Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 para el diagnóstico por imágenes con PET.

41. Una composición de diagnóstico de acuerdo con la cláusula 40 para el diagnóstico por imágenes de una enfermedad neural o del CNS.

42. Una composición de diagnóstico de acuerdo con la cláusula 41, en donde la enfermedad es el mal de Alzheimer.

43. Un método para sintetizar un compuesto de acuerdo con la cláusula 32 ó 33 que comprende los pasos de hacer reaccionar una molécula precursora adecuada con un agente de fluoración F-18.

44. Un método para sintetizar un compuesto de acuerdo con la cláusula 33, que comprende fluorar un compuesto de la siguiente fórmula



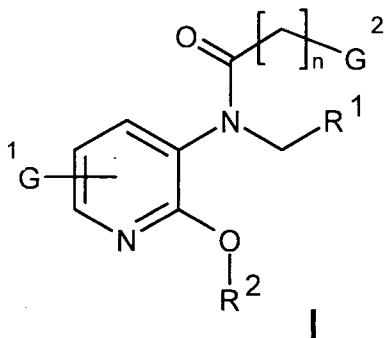
con un agente de fluoración F-18 adecuado.

Además los compuestos de acuerdo con la cláusula 9, 10, 31 ó 32 o las composiciones de acuerdo con la cláusula 17 ó 36 son de utilidad en el diagnóstico de artritis reumatoide. En una forma de realización preferida, el método de diagnóstico de artritis reumatoide es un diagnóstico por imágenes con PET.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque responde a la fórmula

I



donde

R^1 y R^2 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de (G^3)arilo, (G^3)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo, (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo, (G^3 -(C_1 - C_8)alquil)arilo sustituido, (G^3 -(C_1 - C_8)alcoxi)arilo sustituido, (G^3 -(C_2 - C_8)alquinil)arilo sustituido y (G^3 -(C_2 - C_8)alquenil)arilo sustituido;

G^1 , G^2 y G^3 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno y L,

con la condición de que los compuestos de fórmula I contienen exactamente un L;

L se selecciona entre el grupo que consiste de R^3 , [^{18}F]fluoro y [^{19}F]fluoro;

R^3 un grupo saliente;

donde n es un entero entre 0 y 6;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas, y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable far-

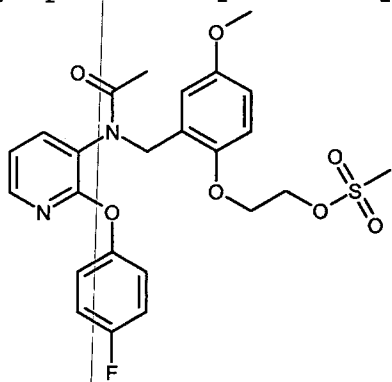
macéuticamente del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque R^3 se selecciona entre el grupo que consiste de $-I^+(\text{arilo})(X^-)$, $-I^+(\text{heteroarilo})(X^-)$, nitro, $-N^+(\text{Me})_3(X^-)$, halo, en particular cloro, bromo y yodo, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetilsulfoniloxi, nona-fluorobutilsulfoniloxi, (4-bromofenil)sulfoniloxi, (4-nitro-fenil)sulfoniloxi, (2-nitro-fenil)sulfoniloxi, (4-isopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-triisopropil-fenil)sulfoniloxi, (2,4,6-trimetil-fenil)sulfoniloxi, (4-tertbutil-fenil)sulfoniloxi, y (4-metoxi-fenil)sulfoniloxi.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque X^- se selecciona entre el grupo que consiste del anión de un ácido inorgánico y el anión de un ácido orgánico.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3, CARACTERIZADO porque X^- se selecciona entre el grupo que consiste de $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $\text{C}_4\text{F}_9\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, CF_3COO^- , H_3CCOO^- , anión yoduro, anión bromuro, anión cloruro, anión perclorato (ClO_4^-), y anión fosfato.

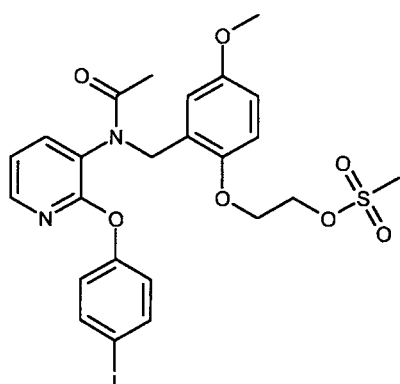
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque se selecciona entre el grupo de compuestos que consiste de



metansulfonato de 2-[2-({acetyl[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

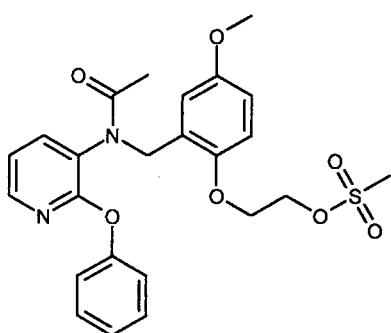
131

o



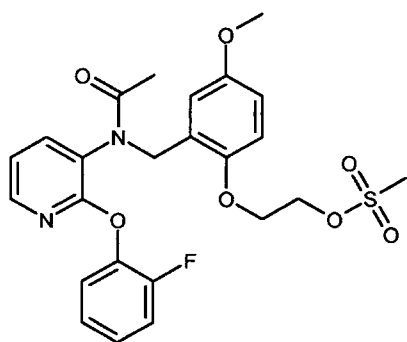
metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

o



metansulfonato de 2-(2-{[acetil(2-fenoxipiridin-3-il)amino]metil}-4-metoxifenoxi)etilo

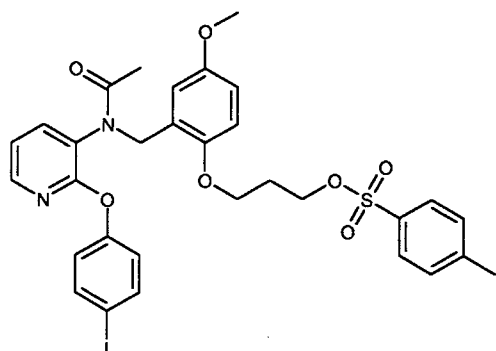
o



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

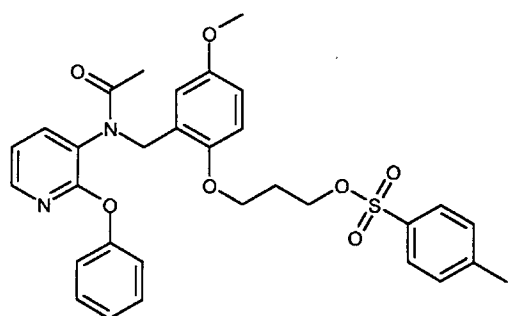
o

132



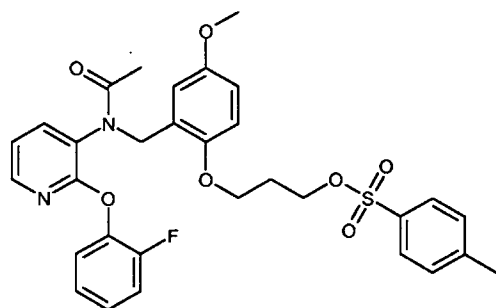
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-iodofenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

o



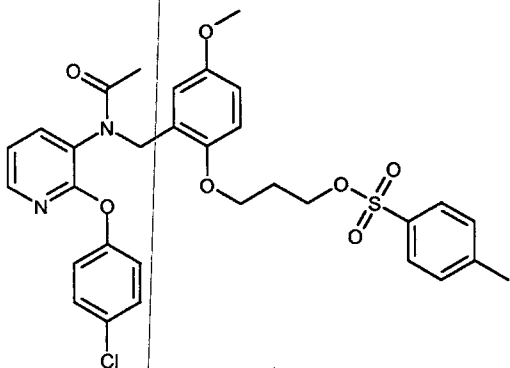
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(fenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

o



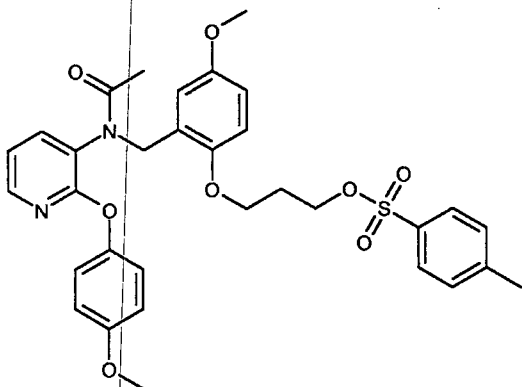
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

o



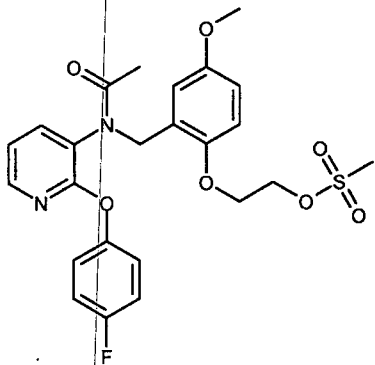
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-clorofenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

o



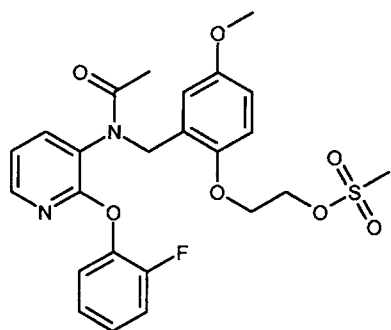
4-metilbencensulfonato de 3-[2-({acetil[2-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]amino)metil)-4-metoxifenoxi]propilo

6. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

7. Un compuesto CARACTERIZADO porque es de fórmula



metansulfonato de 2-[2-({acetil[2-(2-fluorofenoxi)piridin-3-il]amino}metil)-4-metoxifenoxi]etilo

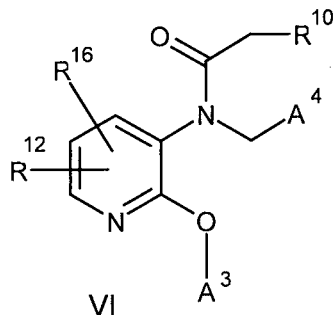
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO porque L es [^{18}F]fluoro o un compuesto de la reivindicación 5, 6 o 7 donde el grupo mesiloxi y el grupo tosiloxi se reemplaza por [^{18}F]fluoro.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO porque L es [^{19}F]fluoro o un compuesto de la reivindicación 5, 6 o 7, donde el grupo mesiloxi y el grupo tosiloxi se reemplaza por [^{19}F]fluoro.

10. Un método de síntesis de un compuesto como se define en la reivindicación 8 o 9, CARACTERIZADO porque se hace reaccionar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1-7 con un agente de fluoración con F, donde $\text{F} = ^{18}\text{F}$ o ^{19}F .

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque dicho agente de fluoración con F es un compuesto que consiste de aniones con F, preferentemente un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de 4, 7, 13, 16, 21, 24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]-hexacosano K F, por ejemplo sal de éter-crown Kryptofix KF, KF, HF, KH F₂, CsF, NaF y sales tetraalquilamonio de F, tales como N(butilo)₄F (fluoruro de tetra-butilamonio), y donde $\text{F} = ^{18}\text{F}$ o ^{19}F .

12. Un compuesto de fórmula VI



CARACTERIZADO porque

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste de (C_1-C_6) alquilo y hidrógeno;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

A^3 y A^4 son iguales o diferentes y de la estructura $(R^{12}) (R^4) (R^5)$ fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste de R^{13} y hidrógeno;

R^{13} es hidroxilo,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{13} ;

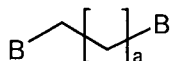
R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo), (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas,

y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo.

13. Un método de síntesis de un compuesto como se define en la reivindicación 8 o la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque consiste en los pasos:

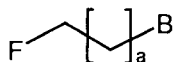
- fluorar con F un compuesto de fórmula V



V

fórmula V

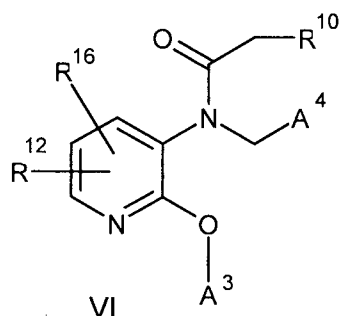
con un agente de fluoración con F para dar un compuesto de fórmula IV,



IV

fórmula IV

- sustituir dicho compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula VI



VI

donde F en la fórmula IV es [^{18}F]fluoro o [^{19}F]fluoro,

a es un entero entre 0 y 5,

B un grupo saliente,

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste de ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alquilo y hidrógeno;

R^{16} se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alquilo, ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alquinilo, ($\text{C}_2\text{-C}_5$)alquenilo y ($\text{C}_1\text{-C}_5$)alcoxi;

A^3 y A^4 son iguales o diferentes y de la estructura (R^{12}) (R^4) (R^5) fenilo;

R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste de R^{13} y hidrógeno;

R^{13} es hidroxilo,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contie-

nen exactamente un R^{13} ;

R^4 y R^5 se seleccionan en forma independiente e individual, en cada instancia, entre el grupo que consiste de hidrógeno, halo, trifluorometilo, (C_1-C_5) alquilo, (C_2-C_5) alquinilo, (C_2-C_5) alquenilo y (C_1-C_5) alcoxi;

incluyendo todas las formas isoméricas de dicho compuesto, incluyendo pero sin limitarse a enantiómeros y diastereoisómeros así como también mezclas racémicas, y cualquier sal, éster, amida, complejo o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo

y

donde dicho agente de fluoración con F es como se define en la reivindicación 10,

y donde $F = {}^{18}F$ o ${}^{19}F$,

con la condición de que los compuestos de fórmula VI contienen exactamente un R^{12} , que es hidroxilo.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque B se selecciona entre el grupo que consiste de yodo, bromo, cloro, mesiloxi, tosiloxi, trifluormetilsulfonilo, y nona-fluorobutilsulfonilo.

15. Una composición CARACTERIZADA porque consiste de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 12 y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1-9, o una composición de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 15, CARACTERIZADO porque es como un fármaco o un agente de diagnóstico o un agente de diagnóstico por imágenes.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una composición de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADOS

ES

porque la composición comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso como un agente de diagnóstico o un agente de diagnóstico por imágenes, en particular para enfermedades del sistema nervioso central.

18. Un conjunto de elementos CARACTERIZADO porque consiste de un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de acuerdo con

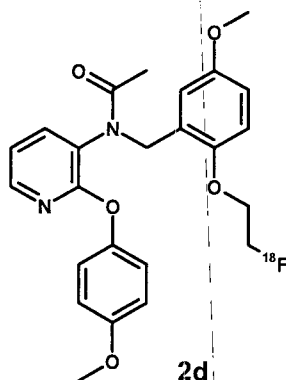
- a) la reivindicación 5 o la reivindicación 1-4 siempre que L no sea flúor,
- b) la reivindicación 12 o
- b) las fórmulas V y VI, definidas en cualquiera de las reivindicaciones 12-13.

19. Un método para detectar la presencia del receptor periférico de benzodiazepinas (proteína translocadora) en el cuerpo de un paciente, CARACTERIZADO porque consiste de:

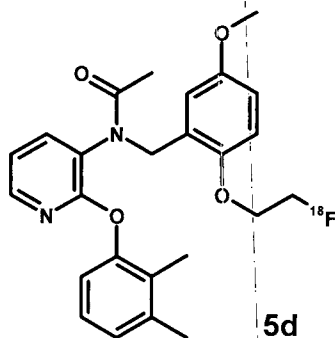
introducir en el cuerpo de un paciente una cantidad detectable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una composición de acuerdo con la reivindicación 15 en donde la composición comprende un compuesto de la reivindicación 8, y detectar dicho compuesto o dicha composición por tomografía de emisión de positrones (PET).

20. Un compuesto CARACTERIZADO porque se selecciona del grupo que consiste de compuestos que tienen las siguientes estructuras

136



22. Un compuesto CARACTERIZADO porque tiene la siguiente estructura



23. Una composición farmacéutica o de diagnóstico CARACTERIZADA porque comprende un compuesto definido en las reivindicaciones 21 ó 22.

24. Un conjunto de elementos, CARACTERIZADO porque contiene un vial sellado que comprende un compuesto definido en la reivindicación 21 ó 22 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23.

B7

Figuras:

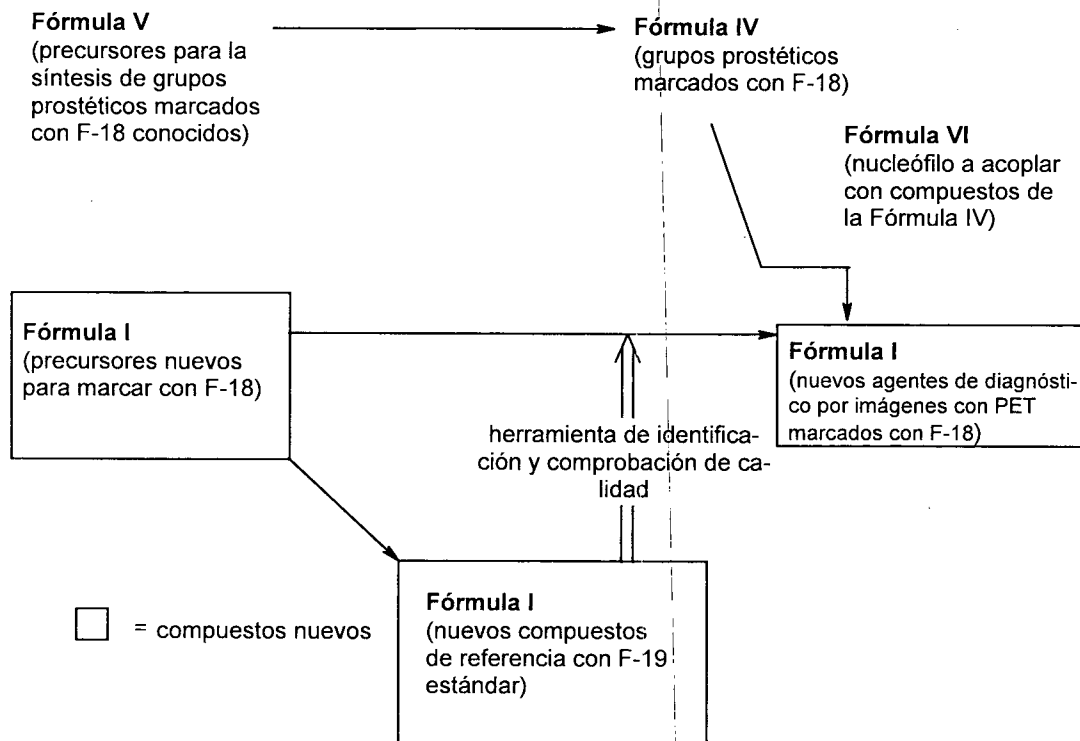
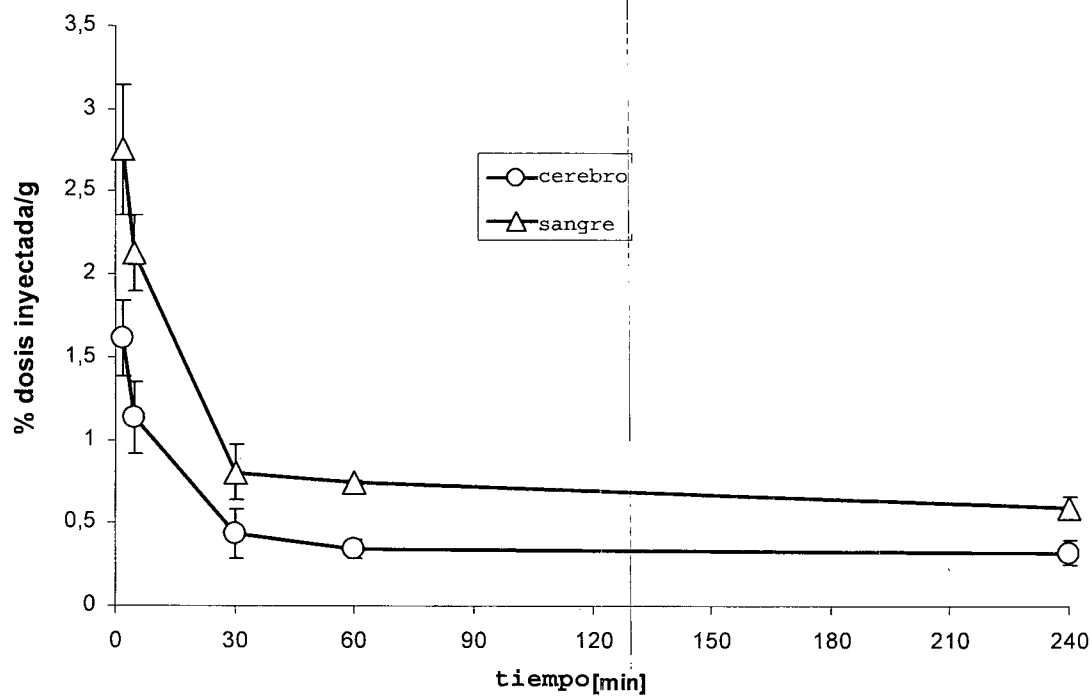


Fig. 1

130

Figura 1.2



138

Figura 2.1

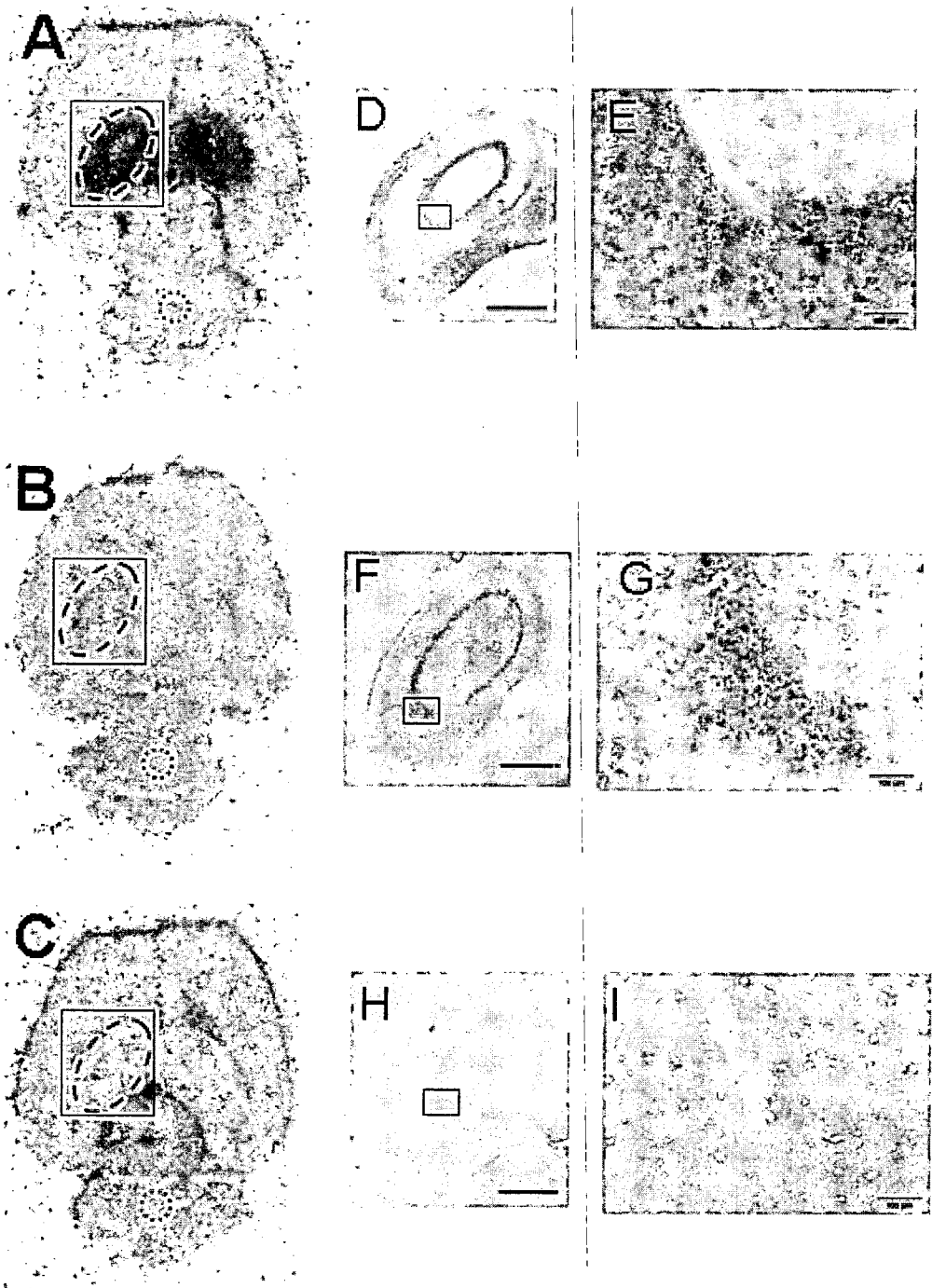


Figura 2.2

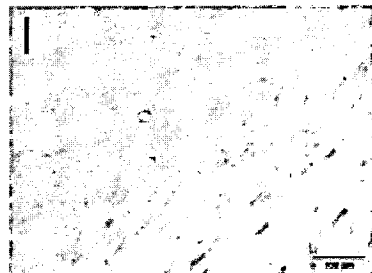
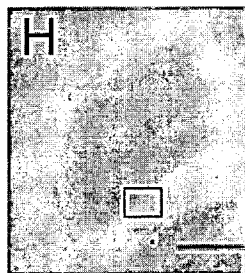
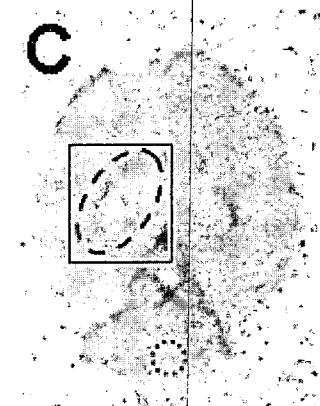
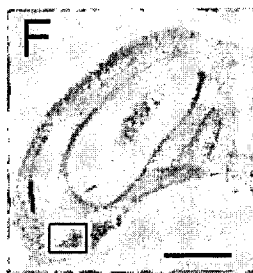
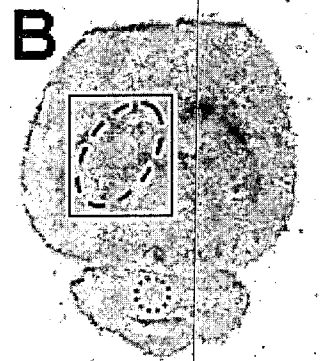
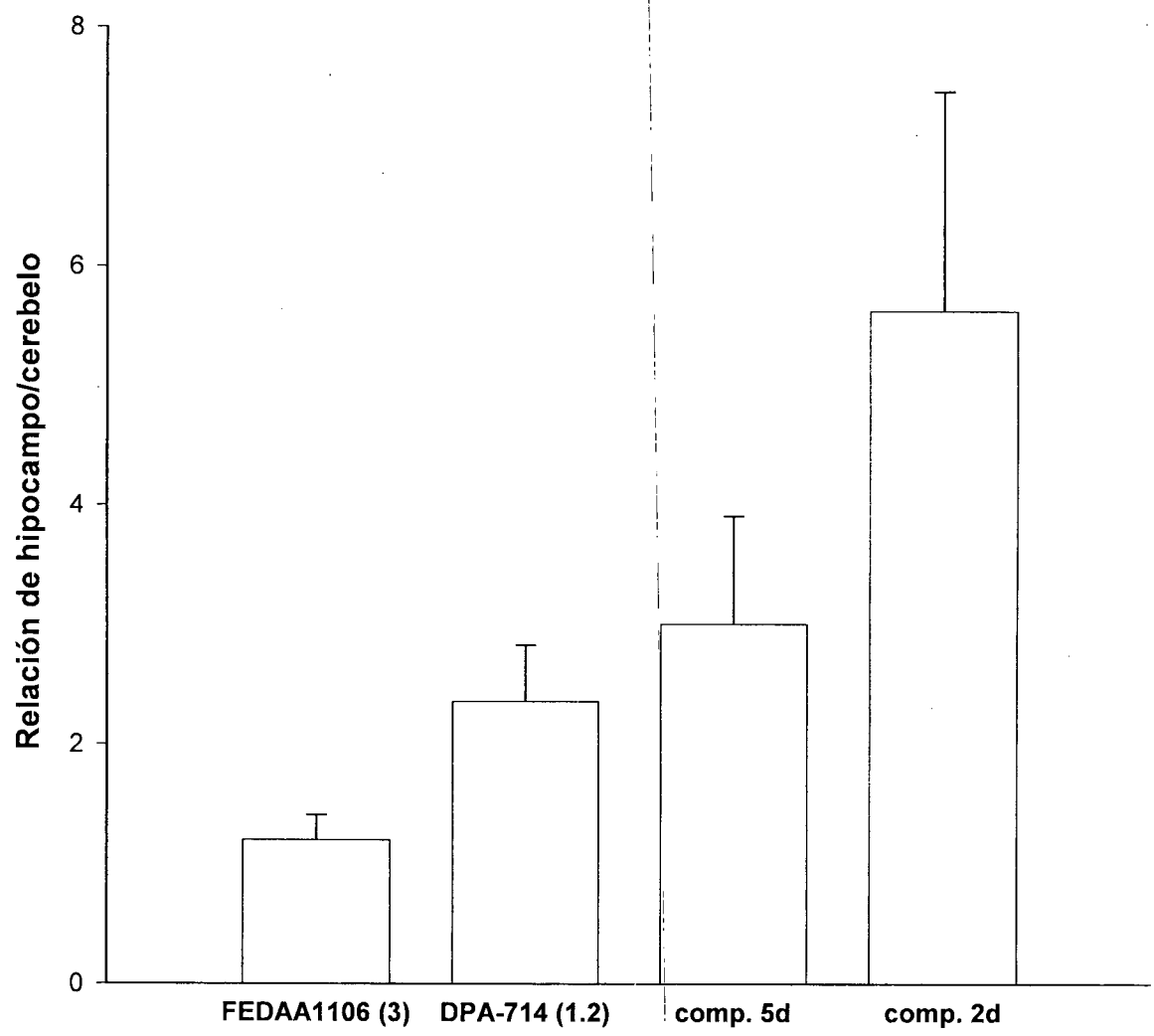


Figura 3

~~140~~
140





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-013225- -00000-0000

Fecha: 2011-02-04 16:39:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	11 013225
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/005651
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06101

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 013225

143

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

08 ABR. 2011

Al contestar favor indique el número de
radicación que se encuentra a continuación

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	11 013225
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/005651
	Fecha inicio fase nacional	06/03/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06102

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

08 ABR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

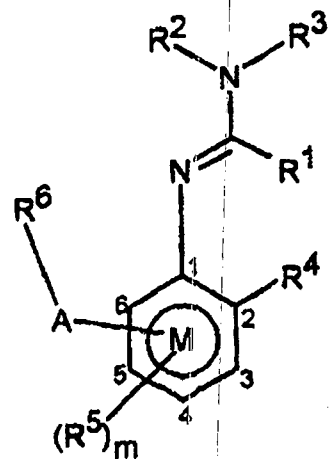
El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo o heterociclilo, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:



Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica