

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

INVENTARIO

11-30456

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PAT
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-030456-00000-0000

Fecha: 2011-03-11 16:41:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

TITULO: DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS
AMILOIDES PARA OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 11 de marzo de 2011

P2011/000049

12-04-2011



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000049

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

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

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/006406

Fecha Septiembre 4, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/028776

Fecha Marzo 18, 2010

6

Título (54) DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS
AMILOIDES PARA OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO

Clasificación Internacional (51) C07D 209/24, CDD 213/81, C07D 213/82, C07D
239/42, C07D 405/12, C07D 295/185, A61K 31/496, A61P 25/00, A61K 51/04

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 12, 2008

(31) Número de Solicitud

08164279.5

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo 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° 06-042750

☐

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.

☒

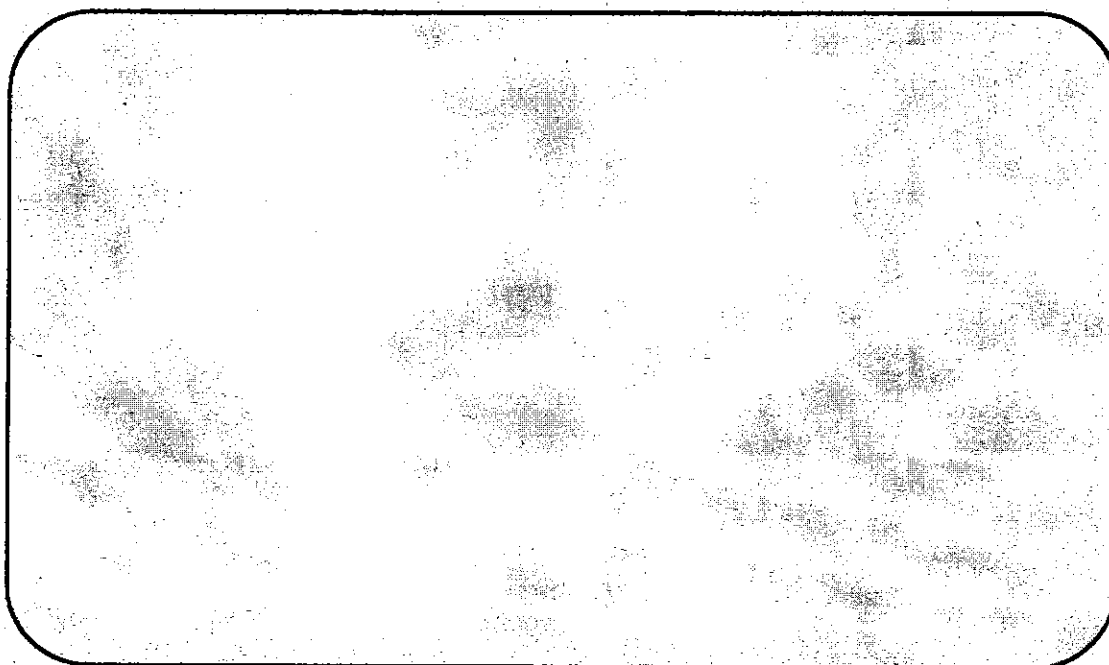
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

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

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2009/006406

3

Heribert SCHMITT-WILLICH,
Waldenser Str. 30, 10551 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ulrike RÖHN,
Boyenstr. 42, 10115 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Matthias FRIEBE,
Räuschstr. 8, 13509 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

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

Ansgar FITZNER,
Unnastr. 21, 20253 Hamburg
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Sabine KRAUSE,
Heegermühler Weg 33,
13158 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Damian BROCKSCHNEIDER,
Essenerstr. 20a, 10555 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Thomas DYRKS,
Goethestr. 17A, 10625 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

X

Andreas THIELE,
Hörstenweg 46, 13125 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ulf BÖMER,
Leipziger Str. 49, 16548 Gliencke
Alemania
Nacionalidad: Alemana

Ursula MÖNNING,
Eichendamm 5, 15569 Woltersdorf
Alemania
Nacionalidad: Alemana

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

**RECIBO DE CAJA****No. 11 - 0022707**

Bogotá D.C., Marzo 11 de 2011 - 16:21:36

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	418328046	11/03/2011	1.142.000.00

***** 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
				<u>\$571.000.00</u>

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 11-030456- -00000-0000**

Fecha: 2011-03-11 16:41:21 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 155

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 6870000 Fax: (571) 6870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6813240

, Marzo 11 de 2011 - 16:21:36



9-INT. 81969 584



N 007422051

CECBA - LEY 404 GCBR
LEGALIZATION
070312117346



13-01-06
\$20.00
12/03/2007

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 COMPRECE: 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, indisfinta y/o alterna-

CECBA - LEY 404 GCBR
REPOSICION
070312054713



13-01-06
\$39.00
12/03/2007



12061A100

N 007422051

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

1 LL
2 BA
3 - A
4 plic
5 res
6 cas
7 efex
8 sari
9 proi
10 cior
11 cibi
12 orde
13 pue
14 en e
15 mar
16
17 juici
18 cont
19 que
20 ción
21 mar
22 dom
23 senti
24 ridar
25 cual

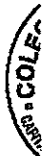


ACTUACIÓN NOTARIAL



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



0000000000

N 007422052

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

1 do u
2 va.-
3 de 1
4 junio
5 cial
6 tiem
7 Cor
8 283,
9 lín,
10 la ar
11 están
12 Soci
13 de 2
14 oble
15 LLA
16
17 su c
18 do e
19 lín,
20 gion
21 Juez
22 nem
23 al id
24 Hay
25 RES



ACTUACIÓN NOTARIAL



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 inscripta 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.- 9101^a E-F.- APOSTI-
LLA - (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) -



820544100

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 continua-
ción 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 legaliza-
ción 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 compare-
ciente (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 prue-
ba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MA-
RIELA 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. Scar-
daccione - 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 sus-
tituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente
poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

1 cien
2 la A
3 teno
4 404,
5 te es
6 com
7 fe.-
8 mi s
9 gistr
10 sentu
11 lativ
12 la fe
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

GIO 26
ma- 27
LA 28
gue 29
orso 30
iza- 31
este 32
O y 33
de 34
ada- 35
re- 36
e la 37
ue- 38
IA- 39
con 40
88 41
RA 42
el 43
su 44
ar- 45
la 46
a) 47
us- 48
nte 49
re- 50



ACTUACIÓN NOTARIAL



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.-

[Handwritten signature]



N 007422054

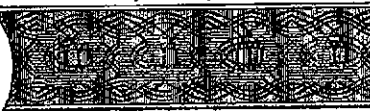


COLE
ESCRU
de H C
BUEN
26

440524100

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

NO
LA
PA
LA



104

L 007495419



COLEGIO DE
ESCRIBANOS
CIUDAD DE
BUENOS AIRES

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

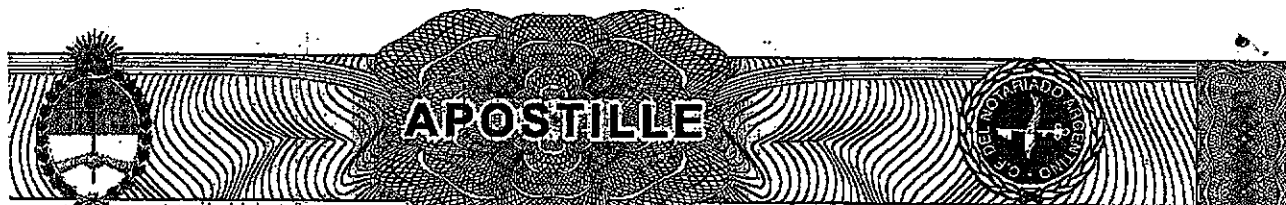
Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma
y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

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, Enero 12 de Marzo de 2007

[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



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)

Bajo el número: 070312054713



Sello / Timbre

10. Firma

ESC. HECTOR E. NOVARO
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
18 March 2010 (18.03.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/028776 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 209/24 (2006.01) C07D 295/185 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/006406

(22) International Filing Date:

4 September 2009 (04.09.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

08164279.5 12 September 2008 (12.09.2008) 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): SCHMITT-WILLICH, Herbert [DE/DE]; Waldenser Str. 30, 10551 Berlin (DE). RÖHN, Ulrike [DE/DE]; Boyenstr. 42, 10115 Berlin (DE). FRIEBE, Matthias [DE/DE]; Räuschstr. 8, 13509 Berlin (DE). LEHMANN, Lutz [DE/DE]; Rottscheidter Str. 32, 42329 Wuppertal (DE). FITZNER, Ansgar [DE/DE]; Urmstr. 21, 20253 Hamburg (DE). KRAUSE, Sabine [DE/DE]; Heegermühler Weg 33, 13158 Berlin (DE). BROCKSCHNEIDER, Damian [DE/DE]; Essenerstr. 20a, 10555 Berlin (DE). DYRKS, Thomas [DE/DE]; Goethestr. 17A, 10625 Berlin (DE). THIELE, Andreas [DE/DE]; Hörstenweg 46, 13125 Berlin (DE). BÖMER, Ulf [DE/DE]; Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE). MÖNNING,

Ursula [DE/DE]; Eichendamm 5, 15569 Woltersdorf (DE). HEINRICH, Tobias [DE/DE]; Holwedestr. 1, 13507 Berlin (DE).

(74) Common Representative: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et al.; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

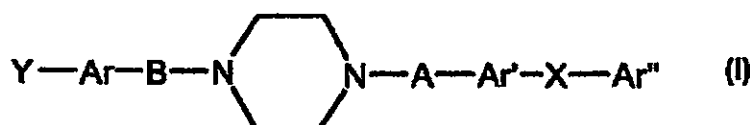
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: PIPERAZINE DERIVATIVES FOR BINDING AND IMAGING AMYLOID PLAQUES AND THEIR USE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), their synthesis and their use, in particular for detecting amyloid deposits in a patient.

PIPERAZINE DERIVATIVES FOR BINDING AND IMAGING AMYLOID PLAQUES AND THEIR USE

The present invention relates to novel compounds useful for binding and imaging amyloid deposits and their use in detecting or treating Alzheimer's disease and amyloidoses.

5

Background of the Invention

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder marked by loss of memory, cognition, and behavioral stability. AD is defined pathologically by extracellular senile plaques comprised of fibrillar deposits of the beta-amyloid peptide (A β) and neurofibrillary tangles comprised of paired helical filaments of hyperphosphorylated tau. The 39 to 43 amino acids comprising A β peptides are derived from the larger amyloid precursor protein (APP). In the amyloidogenic pathway, A β peptides are cleaved from APP by the sequential proteolysis of β - and γ -secretases. A β peptides are released as soluble proteins and can be detected at low levels in the cerebrospinal fluid (CSF) in normal aging brains. During the progress of AD the A β peptides aggregate and form amyloid deposits in the parenchyma and vasculature of the brain, which can be detected post mortem as diffuse and senile plaques and vascular amyloid during histological examination (for a recent review see: Blennow et al. Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):387-403).

Alzheimer's disease is becoming a great health and social economical problem all over the world. There are great efforts being made to develop techniques and methods for the early detection and effective treatment of the disease. Currently, diagnosis of AD in an academic setting of memory-disorder clinics is approximately 85-90% accurate (Petrella JR et al. Radiology. 2003 226:315-36). It is based on the exclusion of a variety of diseases causing similar symptoms and the careful neurological and psychiatric examination, as well as neuropsychological testing. However, post mortem histological examination of the brain is still the only definite diagnosis of this disease. Thus the *in vivo* detection of one pathological feature of the disease – the deposition of amyloid aggregates in the brain – is thought to have a big impact on the early detection of AD and differentiation from other dementias. Additionally, most disease modifying therapies that are under development are aiming at lowering the amyloid load in the brain. Thus imaging the amyloid load in the brain may provide an essential tool for patient stratification and treatment monitoring.

In addition, amyloid deposits are also known to play a role in amyloidoses, in which amyloid proteins are abnormally deposited in different organs and/or tissues, causing disease. For a recent review see Chiti et al. Annu Rev Biochem. 2006;75:333-66.

12

Potential ligands for visualizing amyloid aggregates in the brain must show a high binding affinity to amyloid and must cross the blood brain barrier. PET tracers that have been already investigated in humans regarding their binding patterns in brains of AD patients are [F-18]FDDNP (Shoghi-Jadid et. al, Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:24-35), [C-11]PIB (Klunk e. al, Ann Neurol. 2004 55:306-319), [C-11]SB-13 (Verhoeff et. al, Am J Geriatr Psychiatry 2004; 12:584-595, [F-18]Bay 94-9172 (Rowe et al. Lancet Neurol 2008, 7:129-135), [C-11]BF227 (Kudo et. al, J Nucl. Med 2007; 49:554-561), and [F-18]PIB (Farrar et. al Turku PET Symposium 2007, Abstract 49). For recent reviews see Lockhardt, Drug Discov Today, 2006 11:1093-1099, Henriksen et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2007, Cohen, Mol. Imaging Biol. 2007 9:204-216, Nordberg, Curr. Opin Biol. 2007, 20:398-402, Small et al., Neurology 2008 7:161-172, Nordberg, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008, 35, S46-S50.

Besides their specific binding to amyloid deposits in the brain, the currently most promising PET tracers show a disadvantageous non-specific accumulation, especially in white matter brain regions in AD patients as well as in HC. Generally, non-specific background binding interferes with the image quality and could e.g. impair the quantification of amyloid and the diagnosis of very early stages of the disease.

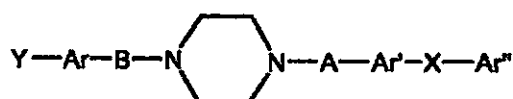
Accordingly, the problem underlying the present invention was to provide compounds suited for detecting amyloid deposits in patients with amyloid-related diseases with high specificity at an early stage of the disease.

The present invention solves this problem by providing novel tracers with high affinity for amyloid β and rapid elimination of non-specific signals from the brain.

Description of the invention

The present invention is directed to compounds that bind to amyloid deposits and are able to pass through the blood-brain barrier, and are therefore useful in diagnosing Alzheimer's disease and amyloidoses in a patient, preferably at an early stage of the disease.

Accordingly, in one aspect, the invention is directed to compounds according to formula I



Formula I

and to pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof,
wherein

- Y is selected from the group consisting of:

F, Cl, Br, I, H,

detectable labels, such as ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

5 leaving groups, such as tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I⁺-aryl, trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO₂;

Ar is selected from the group consisting of:

10 mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems, optionally substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents,

wherein the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents optionally are substituted, wherein the substituent is preferably selected from oxo or hydroxyl,

15 and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents may be interrupted by 1 – 5 oxygen atoms, -SO- or -SO₂- groups, preferably the substituents are polyethyleneglycol-moieties,

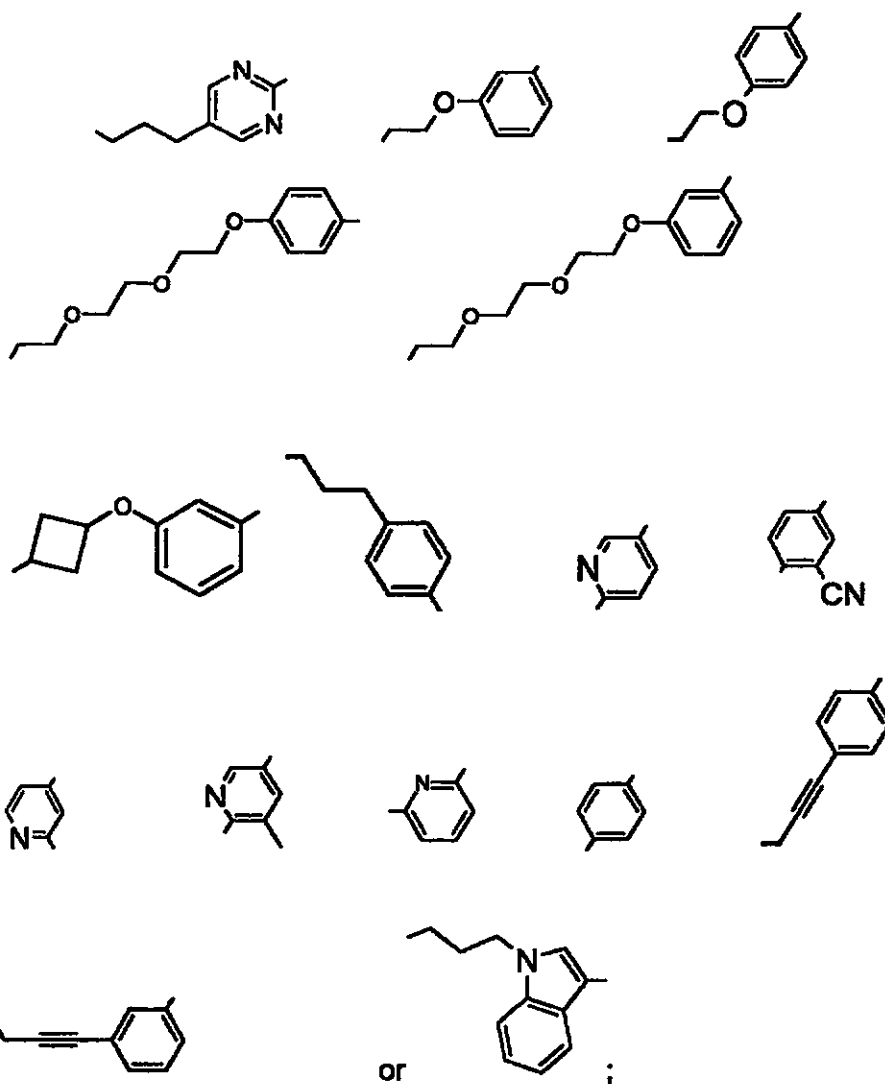
20 and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents may comprise C₃-C₈ cycloalkyl moieties,

25 and wherein the mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems may be further substituted by electron withdrawing groups directly bound to an aromatic C-atom,

wherein preferred electron withdrawing groups are -CN or -CF₃;

30 Ar is preferably selected from the group consisting of: phenyl, 2, 3, or 4 pyridyl, pyrimidyl, pyrazyl, propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, (CH₂CH₂O)₃phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, and alkylpyridyl, and is in an even more preferred embodiment

13



- B is selected from the group consisting of:

direct bond, a branched or non-branched alkyl or alkyl chain comprised of 1-10 C-atoms wherein the alkyl chain may comprise 1 or 2 unsaturated bonds,

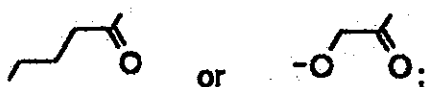
and wherein the alkyl or alkyl chain is optionally interrupted by N, S, SO, SO₂ or O,

and wherein the alkyl or alkyl chain is optionally substituted by oxo or -OH;

Preferably, B is selected from the group consisting of

direct bond, CONH-CH₂CO, CO-(CH₂)₂CO, (CH₂)_nCO, O(CH₂)_nCO with n=1 to 10, and (CH=CH)CO,

and is even more preferably



- A is selected from the group consisting of:
a direct bond, and CO-NH, CS-NH;

- Ar' is selected from the group consisting of:
mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems, optionally substituted by
one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents,

wherein the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents optionally are
substituted, wherein the substituent is preferably selected from oxo or hydroxyl,

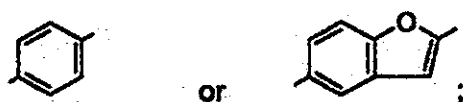
and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents
may be interrupted by 1 – 5 oxygen atoms, preferably the substituents are poly-
ethyleneglycol-moieties,

and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents
may comprise C₃-C₈ cycloalkyl moieties;

Ar' is preferably selected from the group consisting of: phenyl, 2, 3, or 4 pyridyl,
pyrimidyl, pyrazyl, propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, (CH₂CH₂O)₃phenyl, alkyl-
phenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, phenyl, benzofuranyl, indolyl and alkylpyridyl,

More preferred, Ar' is selected from the group consisting of
phenyl, benzofuranyl, and indolyl,

and is even more preferably



Ar' is mostly preferred phenyl;

X is selected from the group consisting of:
a direct bond or

a C₁-C₃ alkyl chain, optionally substituted by 1 or 2 substituents that are preferably but not limited to oxo or thio,

and wherein the alkyl chain may be interrupted by 1 to 2 O, N, S, SO or SO₂ groups;

Preferably, X is selected from the group consisting of
direct bond, OCH₂, NHCO, CH₂O, CONH, NHCS, or CSNH;

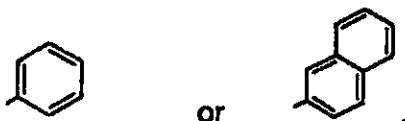
Ar'' is selected from the group consisting of:
mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems, optionally substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents,

wherein the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents optionally are substituted, wherein the substituent is preferably selected from oxo or hydroxyl,

and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents may be interrupted by 1 - 5 oxygen atoms, preferably the substituents are poly-ethyleneglycol-moieties,

and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents may comprise C₃-C₆ cycloalkyl moieties.

More preferably, Ar'' is selected from the group consisting of
phenyl, 1-phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, and all respective heterocycles thereof, and is even more preferably



Ar' as well as Ar'' can optionally also be substituted by F, Cl, Br, I, H,
detectable labels, such as ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O;

leaving groups, such as tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I^+ -aryl, trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO_2

- 5 For diagnostic purposes, both *in vitro* and *in vivo*, those compound of formula I are preferred that comprise or contain a detectable label, such as a radioactive nuclide or a fluorescent label. For *in vitro* use, histological sections such as fresh frozen samples or paraffin samples can be analyzed.
- 10 Preferred embodiments of the compounds of formula I are given below and are designated compounds 1d/e, 2d/e, 3g/h, 4f/g, 5b/c, 6f, 7d, 8g, 9d/e, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 and 22. These preferred embodiments also exemplify the different groups which can be represented by the letters Y, Ar, B, A, Ar', X, and Ar" of formula I.
- 15 "Alkyl" refers to a straight or branched chain group consisting solely of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g., methyl, ethyl, n-propyl, 1-methylethyl (iso-propyl), n-butyl, n-pentyl, 1,1-dimethylethyl (t-butyl), n-heptyl, and the like. "Alkoxy" refers to a group of the formula -Oalkyl where alkyl is as defined above.
- 20 In the context of the present invention, preferred salts are pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to the invention. The invention also comprises salts which for their part are not suitable for pharmaceutical applications, but which can be used, for example, for isolating or purifying the compounds according to the invention.
- 25 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to the invention include acid addition salts of mineral acids, carboxylic acids and sulphonic acids, for example salts of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, methanesulphonic acid, ethanesulphonic acid, toluenesulphonic acid, benzenesulphonic acid, naphthalene disulphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, propionic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, citric acid, fumaric acid, maleic acid and benzoic acid.
- 30 Pharmaceutically acceptable salts of the compounds according to the invention also include salts of customary bases, such as, by way of example and by way of preference, alkali metal salts (for example sodium salts and potassium salts), alkaline earth metal salts (for example calcium salts and magnesium salts) and ammonium salts, derived from ammonia or organic amines having 1 to 16 carbon atoms, such as, by way of example and by way of preference,
- 35 ethylamine, diethylamine, triethylamine, ethyldiisopropylamine, monoethanolamine, dietha-

15
nolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, dimethylaminoethanol, procaine, dibenzylamine, N-methylmorpholine, arginine, lysine, ethylenediamine and N-methylpiperidine.

Moreover, the present invention also comprises prodrugs of the compounds according to the invention. The term "prodrugs" includes compounds which for their part may be biologically
5 active or inactive but which, during the time they spend in the body, are converted into compounds according to the invention (for example metabolically or hydrolytically).

In particular, the present invention also comprises hydrolyzable ester derivatives of the carboxylic acids of the formula (I). These are to be understood as being esters which can be hydrolyzed in physiological media and in particular *in vivo* by enzymatical or chemical means to
10 give the free carboxylic acids. Such esters are preferably straight-chain or branched (C₁-C₆)-alkyl esters in which the alkyl group may be substituted by hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxy, amino, mono-(C₁-C₄)-alkylamino and/or di-(C₁-C₄)-alkylamino. Particular preference is given to the methyl or ethyl esters of the compounds of the formula (I).

In the context of the present invention, unless specified otherwise, the substituents have the
15 following meanings:

In the context of the invention, alkyl represents a straight-chain or branched alkyl radical having the number of carbon atoms stated in each case. The following radicals may be mentioned by way of example and by way of preference: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-methylpropyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, n-hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,4-dimethylpentyl, 4,4-dimethylpentyl and 1,4,4-trimethylpentyl.

In the context of the invention, cycloalkyl represents a monocyclic saturated alkyl radical having 3 to 7 carbon atoms. The following radicals may be mentioned by way of example and by
25 way of preference: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

In the context of the invention, alkoxy represents a straight-chain or branched alkoxy radical having 1 to 4 carbon atoms. The following radicals may be mentioned by way of example and by way of preference: methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, 1-methylpropoxy, n-butoxy, isobutoxy and tert-butoxy.

30 In the context of the invention, halogen includes fluorine, chlorine, bromine and iodine. Preference is given to fluorine.

If radicals in the compounds according to the invention are substituted, the radicals can, unless specified otherwise, be mono- or polysubstituted. In the context of the present invention, the meanings of all radicals which occur more than once are independent of one another.
35

other. Substitution with one, two or three identical or different substituents is preferred. Very particular preference is given to substitution with one substituent.

5 The compounds of the invention, or their pharmaceutically acceptable salts, may have asymmetric carbon atoms in their structure. The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable salts may therefore exist as single enantiomers, diastereoisomers, racemates, and mixtures of enantiomers and diastereoisomers. All such single enantiomers, diastereoisomers, racemates, and mixtures thereof are within the scope of this invention.

10 The compounds as described above and herein are, in a preferred embodiment of the invention, bound to an A β peptide.

Another aspect of the invention is the use of a compound of formula I as described above and herein for diagnosing and/or treating Alzheimer's disease and/or amyloidoses in a patient, in particular in a mammal, such as a human.

15

The treatment of a patient with Alzheimer's disease and/or amyloidoses can preferably be performed with a compound of the invention according to formula I that does not bear a radioactive label, but in which Y is e.g. hydrogen.

20

Preferably, the use of a compound of the invention in the diagnosis is performed using positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), magnetic resonance (MR)-spectroscopy or tomography.

25 Another aspect of the invention is directed to a method of imaging amyloid deposits. Such a method comprises a) administering to a mammal a compound as described above and herein containing a detectable label, and b) detecting the signal stemming from the compound that is specifically bound to the amyloid deposits. The specific binding is a result of the high binding affinity of the compounds of the present invention to the amyloid deposits.

30

In a further aspect, the invention is directed to a method of diagnosing a patient with Alzheimer's disease or amyloidoses. This method comprises a) administering to a human in need of such diagnosis a compound of the invention with a detectable label for detecting the compound in the human as described above and herein, and b) measuring the signal from the detectable label arising from the administration of the compound to the human, preferably

35

16

by using a gamma camera, by positron emission tomography (PET), or by single photon emission computed tomography (SPECT).

5 A further embodiment of the invention includes a diagnostic method for other neurological disorders as Alzheimer's disease comprising the exclusion of Alzheimer's disease in a patient, that method comprising administering a compound of the invention to a patient and applying an imaging method of the invention.

10 A further aspect of the invention refers to a diagnostic composition for imaging amyloid deposits, comprising a radiolabeled compound according to formula I.

The diagnostic methods of the invention can also be used as post-mortem diagnostic methods.

15 Furthermore, the diagnostic methods of the invention can also be used for monitoring the therapy of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder or an amyloidoses.

20 Furthermore, the diagnostic methods of the invention can also be used in diagnosing neurological disorders other than Alzheimer's disease by excluding Alzheimer's disease.

In a further aspect of the invention, the invention comprises a method of treating or preventing amyloidoses or Alzheimer's disease comprising administering to a human in need of such a treatment a compound of formula I as described herein.

25 A further aspect of the invention refers to a pharmaceutical composition which comprises a compound of the invention as described herein, optionally together with a suitable carrier and/or additive.

30 Furthermore, the compounds of the invention can also be used as tools in screening, for example high throughput screening methods and in vitro assays.

The invention also refers to a method for synthesizing a compound of the invention according to formula I as described herein. The general synthetic methods of the compounds of the invention are as follows.

35

F-18 radiolabeling

A further aspect of the invention refers to a method of radiofluorination of a compound of formula I for the manufacture of radiolabeled compound of formula I comprising the step of reacting a compound of formula I with a fluorination agent. Useful Radiofluorination methods are well known to the person skilled in the art.

5

In a preferred embodiment, the fluorination agent is 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10 diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane $K^{18}F$ (crownether salt Kryptofix $K^{18}F$), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$ or tetraalkylammonium salt of ^{18}F . More preferably, fluorination agent is $K^{18}F$, $H^{18}F$, or $KH^{18}F_2$.

10 The solvents used can be Dimethylformamide, DMF, Dimethylsulfoxide, DMSO, Acetonitrile, MeCN, Dimethylacetamide, DMA, DMAA etc., preferably DMSO, MeCN or DMF. The solvents can also be a mixture of solvents as indicated above.

[F-18] radiolabeling procedures are well known to the person skilled in the art. For example, 15 radiolabeling can be preformed as described in the following.

[F-18]Fluoride can be produced by proton bombardment in a cyclotron using a silver target (1 mL) filled with [O-18] water for the $^{18}O(p,n)^{18}F$ reaction. The aqueous [F-18]fluoride can be passed through a cartridge (e.g. QMA-resin cartridge Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525). The trapped [F-18]fluoride can then be eluted from the cartridge by adding 20 e.g. a Kryptofix K2.2.2/ K_2CO_3 solution (Kryptofix is 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane). The nucleophilic substitution of the precursor works preferably in the presence of a base such as NBu_4OH , $(NBu_4)_2CO_3$, K_2CO_3 etc. and at elevated temperatures. The addition of crown ethers such as Kryptofix (K2.2.2) can influence the reaction positively, especially in the presence of K_2CO_3 as the base.

25

The potassium fluoride Kryptofix complex is preferably dried by repeated azeotropic distillation with sequential addition of acetonitrile. Solvents such as acetonitrile, DMF, DMSO etc. can be used as a reaction solvent. The labeling product can be purified by solid phase extraction using cartridges. Preferred cartridges are Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, 30 WAT020515). The cartridge can be rinsed with water and the compound can be eluted with acetonitrile. The eluted compound can be diluted with water and can then be subjected to preparative HPLC purification. Preferred HPLC columns are reversed phase columns such as Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0). Mixtures of buffer solution, acids, water etc. with organic solvents such as acetonitrile, methanol, ethanol etc. can 35 be used as mobile.

The solution can then be diluted with e.g. water to be passed through a cartridge for concentration and solvent change.

General synthesis of F-18 compounds: alkyl-F and (hetero)aryl-F

5

Precursors for alkyl-F-18 compounds of general formula I (formula I with Y = ^{18}F) are e.g. tosylates, brosylates, nosylates, mesylates, triflates, nonaflates etc. (formula I with Y = leaving group) which can be synthesized from the respective hydroxy compounds according to methods known in the art (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th ed. 1992, John Wiley & Sons, pp 352ff). An additional method is described in Examples 3f, 4e and 5a and comprises the synthesis by suitable bis(tosylates) and the like, e.g. $\text{TsO}-(\text{CH}_2)_n\text{-OTs}$.

10

Other precursors for alkyl-F-18 compounds of general formula I (formula I with Y = ^{18}F) are e.g. iodides and bromides and the like whose conversion to the respective fluorides is also known in the art (J. March, see above).

15

Precursors for aryl-F-18 compounds of general formula I are e.g. aryl or heteroaryl bromides, nitro compounds, trialkyl ammonium, arylodonium which can be converted to the respective F-18 compounds of this invention by methods known in the art (L. Cai, S. Lu, V. Pike, Eur. J. Org. Chem 2008, 2853-2873). Starting materials for these precursors are commercially available or can be synthesized by methods known in the art (R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 1989).

20

The synthesis of hydroxy compounds as starting materials for tosylates, brosylates, nosylates, mesylates, triflates, nonaflates etc. comprises

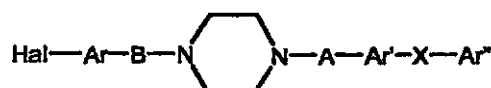
25

- the deprotection of OH-protecting groups. As one of the very versatile protecting groups might be mentioned the acetyl protecting group. Many others are known in the art, see e.g. T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed, 1999, John Wiley & Sons, pp 17ff), see also e.g. Examples 3d and 4c

30

or

- the introduction of the hydroxyalkyl group by Pd catalyzed substitution of



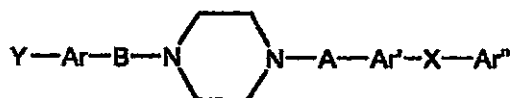
with Hal = Br, I as described in Examples 1b and 2b

35

or

- as in Example 6d, where the hydroxy compound HO-Ar-B' with the meaning of B' as -CO-(CH₂)_n-COOH can be synthesized by Friedel Crafts Acylation.

Compounds of the general formula I



5

with Y = Br, I, HO, Protecting Group-O- can be synthesized by

- an amide coupling to establish -CO-NH- groups in any position and sequence order or
- optionally by reaction of a piperazine derivative with a suitable amino component by use of phosgene or an equivalent to phosgene to build a urea bond (-NH-CO-NH-) as described in Examples 1a and 2a.

10

15 Aryl-piperazines are commercially available or can be synthesized according to the literature, e.g. according to *Klapars et al., Journal of the American Chemical Society* 2002, 124, 7421-28 and literature cited herein.

20 A further aspect of the invention refers to a kit comprising a non-radiolabeled compound of the invention, the compound optionally being in a dry condition or having an inert, pharmaceutically acceptable carrier and/or solvent and/or auxiliary substances added. In a preferred embodiment the kit comprises one or more sealed containers which comprise the compounds of the kit. In a preferred embodiment the kit comprises a compound of formula I as described herein, in which Y is a leaving group, such as tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, nonaflate, iodonium-aryl I⁺-aryl, trialkylammonium, 25 trimethylammonium, or NO₂.

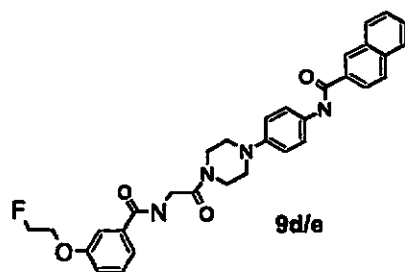
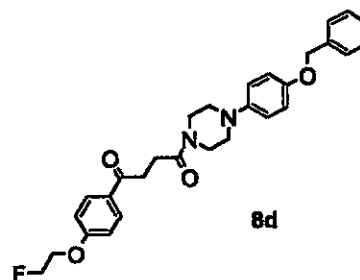
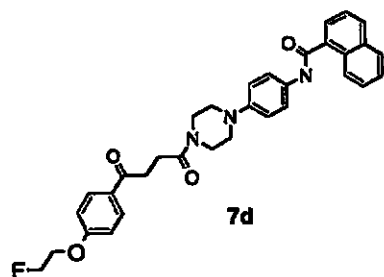
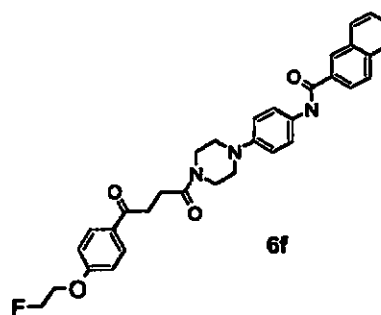
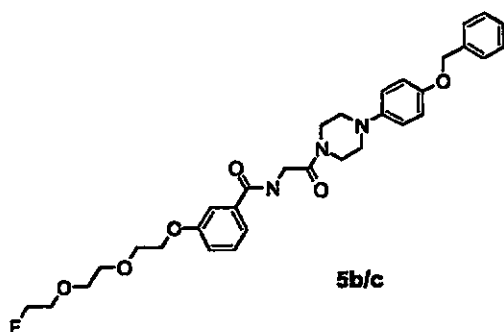
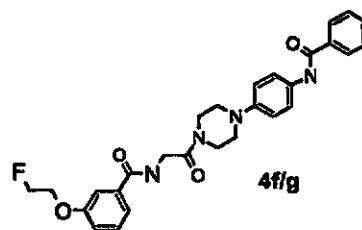
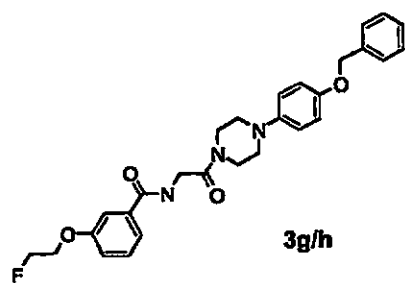
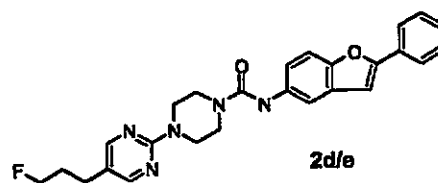
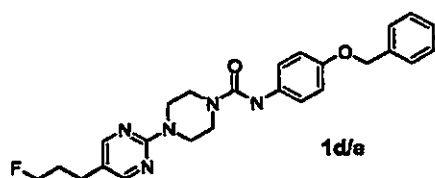
Yet another aspect of the invention refers to a method of inhibiting the formation of amyloid or modulating the pathogenicity of amyloid in a mammal. This method comprises administering a compound of formula I as described herein in an amount that is effective to inhibit the 30 formation of amyloid or to modulate the pathogenicity of amyloid.

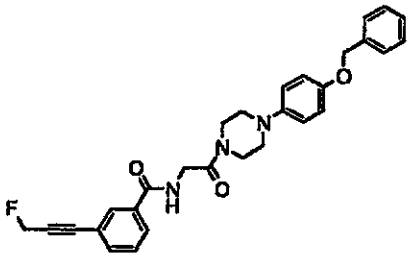
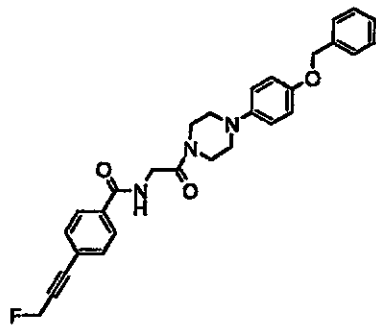
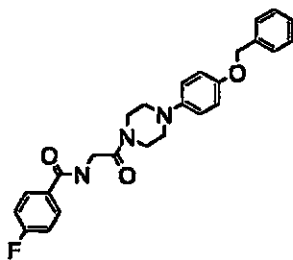
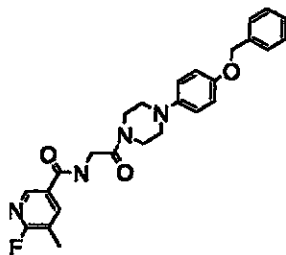
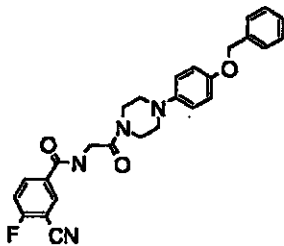
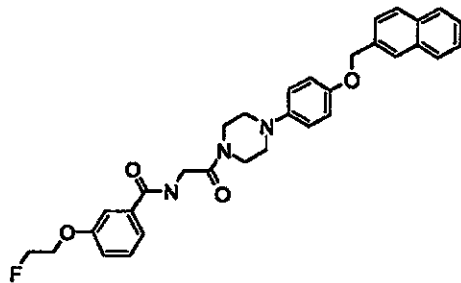
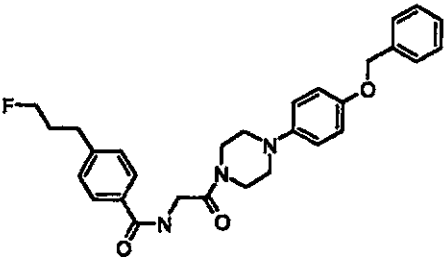
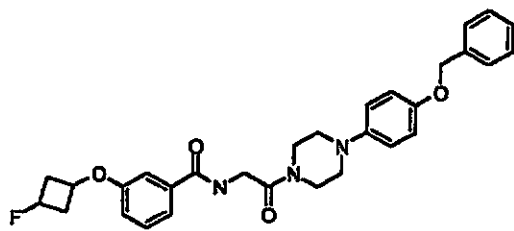
Preferred Compounds of the Invention

35 Of the various aspects of the invention, certain compounds of formula I are preferred. Such preferred compounds are given below, wherein those compounds are named with a figure

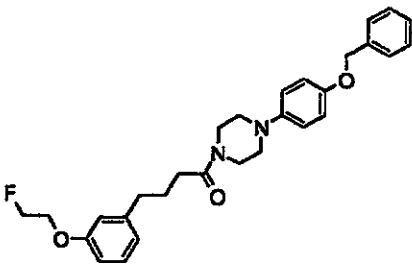
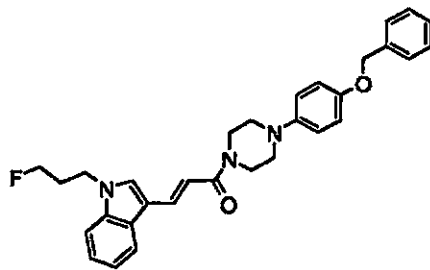
18

together with a letter which refer to the examples given below describing the synthesis of these compounds.

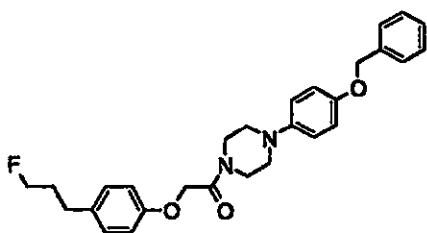




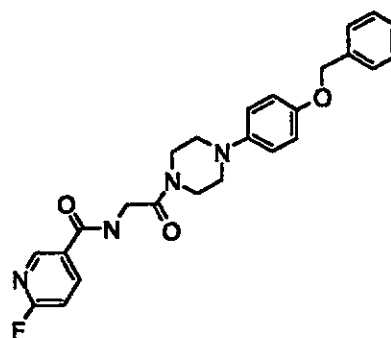
5



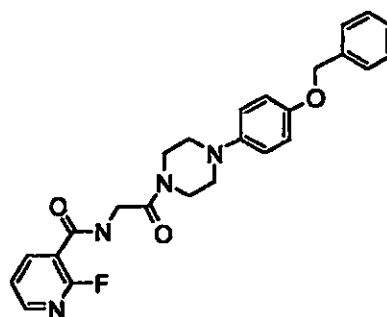
19



10d/e



11b/c



12b/c

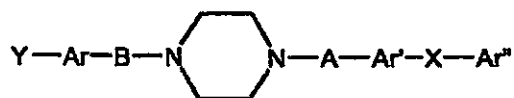
5

10 Even more preferred embodiments of the invention are the respective F-18 compounds.

The compounds of the invention represent novel tracers with high affinity for amyloid β and rapid elimination of non-specific signals from the brain.

15 In particular, the invention relates to

1. A compound of formula I



20 Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof,
wherein

5

- Y is selected from the group consisting of:

F, Cl, Br, I, H, ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

a leaving group, tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesy-
late, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I⁺-aryl,
trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO_2 ;

10

- Ar is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring
systems;

15

- B is selected from the group consisting of:

direct bond, a branched or non-branched alkyl or alkyl chain comprised of 1-10 C-
atoms;

20

- A is selected from the group consisting of:

a direct bond, and CO-NH, CS-NH;

- Ar' is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring sys-
tems;

25

- X is selected from the group consisting of:

a direct bond or a substituted or non-substituted C_1 - C_3 alkyl chain;

30

- Ar'' is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring sys-
tems.

35

2. A compound according to count 1, wherein

- the heteroaromatic or aromatic ring systems of Ar are optionally substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents, and wherein

- the mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems may be further substituted by electron withdrawing groups directly bound to an aromatic C-atom; and wherein

- the alkylen chain of B may comprise 1 or 2 unsaturated bondings, and wherein the alkyl or alkylen chain is optionally interrupted by N, S, SO, SO₂ or O, and wherein the alkyl or alkylen chain is optionally substituted by oxo or -OH;

and wherein

- the heteroaromatic or aromatic ring systems of Ar' are optionally substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents and wherein the mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems may be further substituted by electron withdrawing groups directly bound to an aromatic C-atom;

and wherein

- the C₁-C₃ alkyl chain of X is optionally substituted by 1 or 2 substituents that may be oxo or thio, and wherein the alkyl chain may be interrupted by 1 to 2 O, N, S, SO or SO₂ groups;

and wherein

- the heteroaromatic or aromatic ring systems of Ar'' are optionally substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents and wherein the mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems may be further substituted by electron withdrawing groups directly bound to an aromatic C-atom.

3. A compound according to count 1 or 2, wherein

- the optional alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' are selected from the group consisting of oxo or hydroxyl, and wherein the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' may be interrupted by 1 - 5 oxygen atoms, preferably the substituents are polyethylenglycol-moieties,

and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' may comprise C₃-C₈ cycloalkyl moieties, and wherein the optional electron withdrawing groups of Ar, Ar' and Ar'' are selected from the group consisting of -CN or CF₃;

and wherein

- B is optionally selected from the group consisting of direct bond, $\text{CONH-CH}_2\text{CO}$, $\text{CO-(CH}_2)_2\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{CO}$ with $n=1$ to 10 , $(\text{CH=CH})\text{CO}$,



5

and wherein

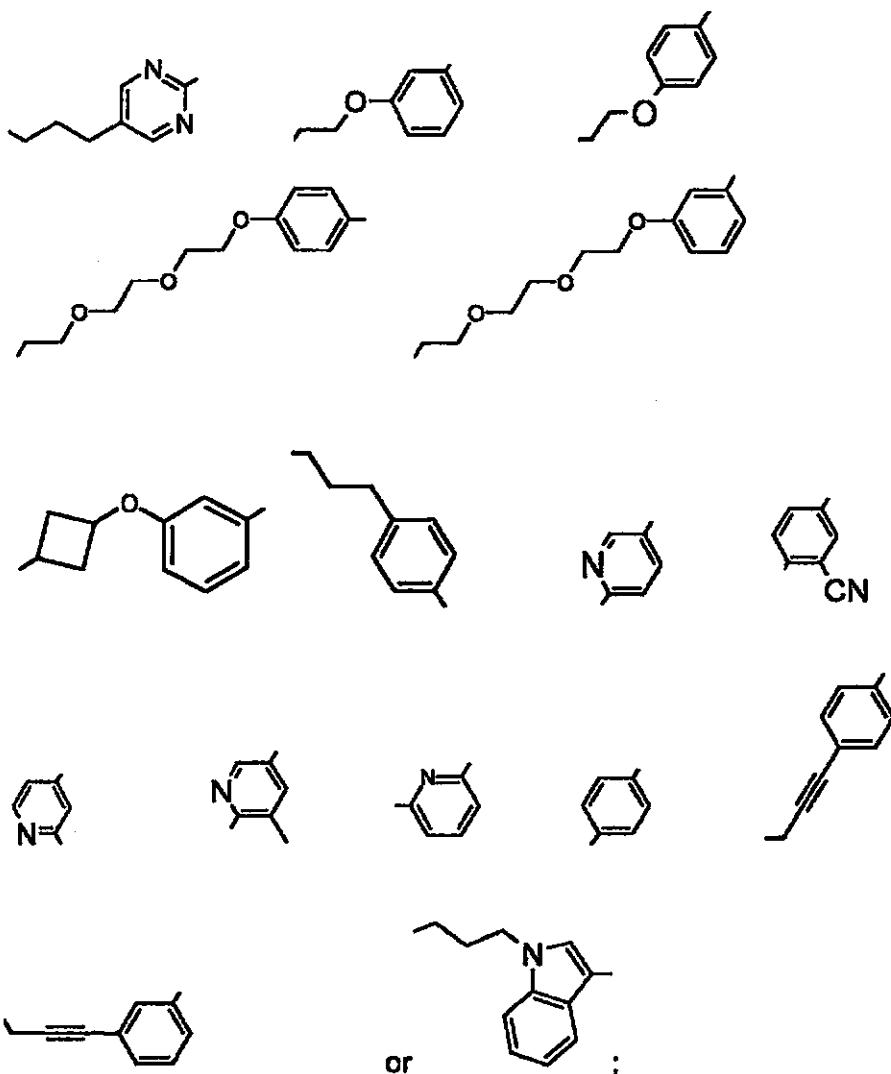
- X is optionally selected from the group consisting of direct bond, OCH_2 , NHCO , CH_2O , CONH , NHCS , or CSNH .

10

4. A compound according to counts 1 – 3, wherein

- Ar is optionally selected from the group consisting of propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{phenyl}$, alkylphenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, and alkylpyridyl,

15



20

21

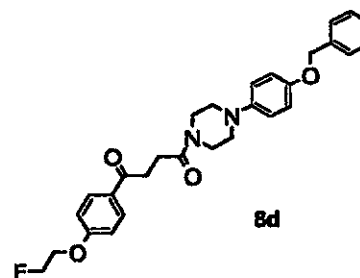
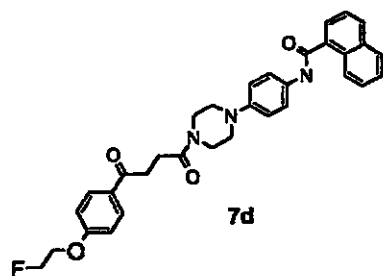
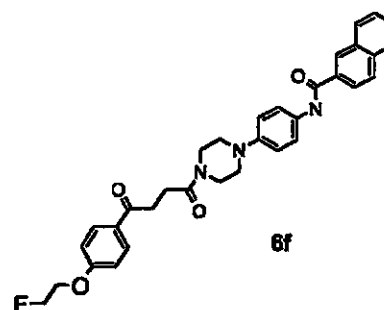
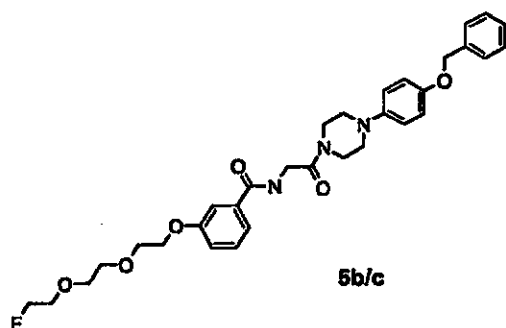
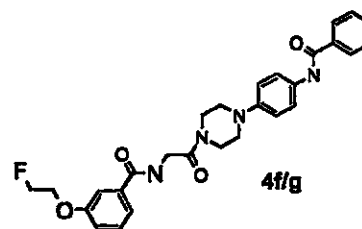
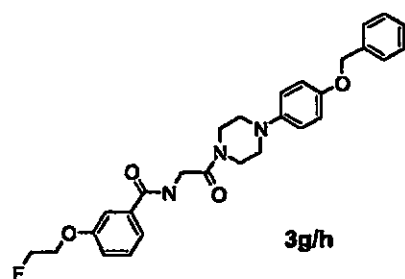
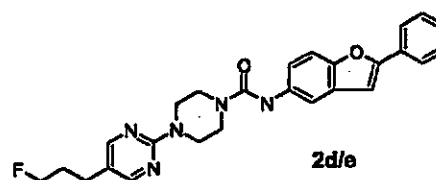
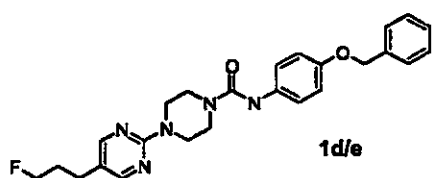
and wherein

- Ar' is optionally selected from the group consisting of propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, (CH₂CH₂O)₃phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, phenyl, benzofuranyl, indolyl and alkylpyridyl;

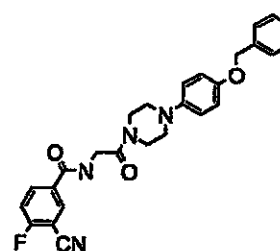
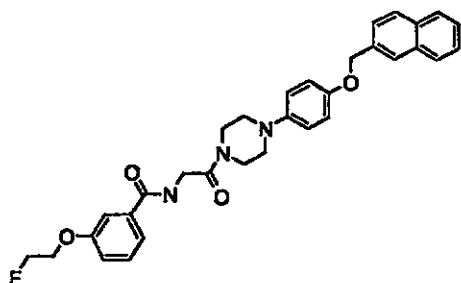
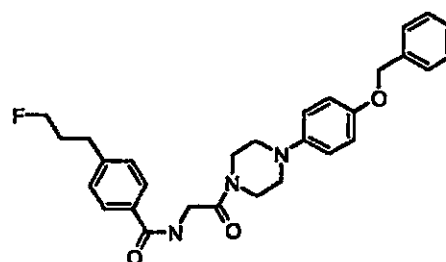
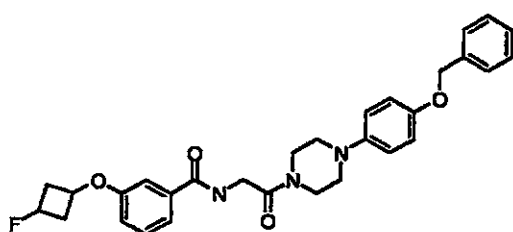
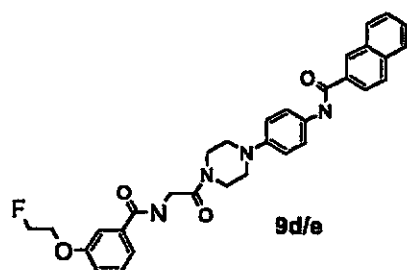
and wherein

- Ar'' is optionally selected from the group consisting of phenyl, 1-phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, and all respective heterocycles thereof.

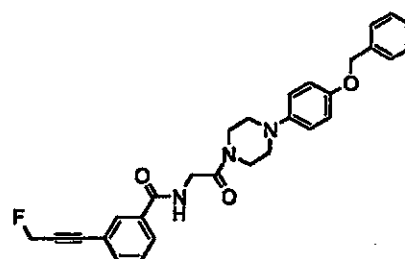
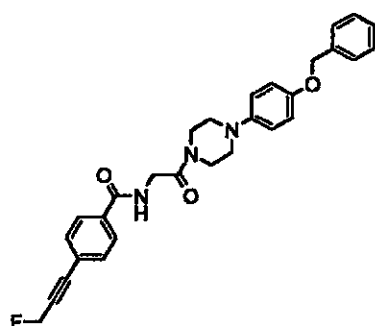
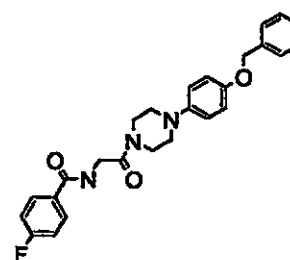
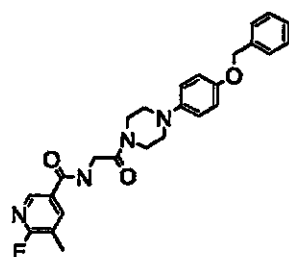
10 5. A compound, selected from the group consisting of

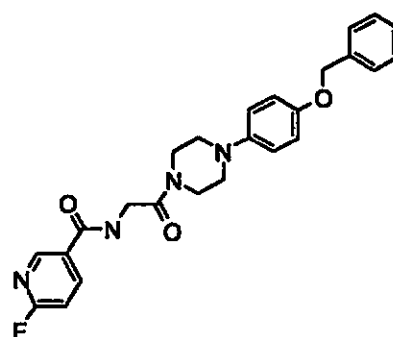
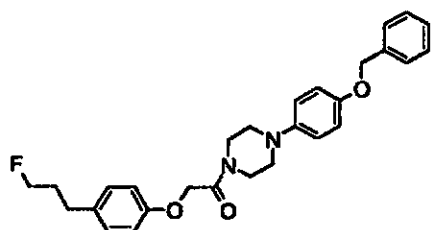
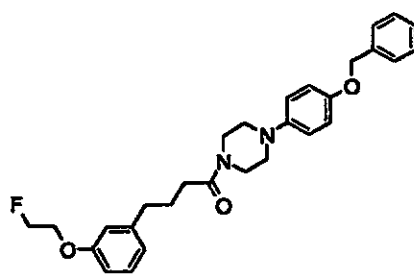
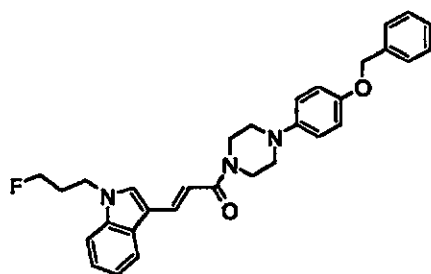


15



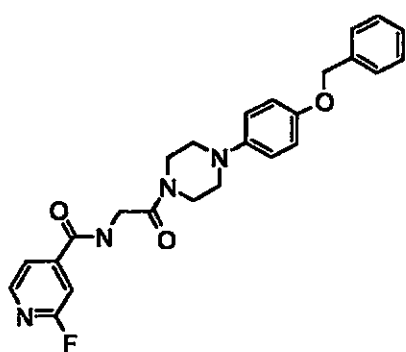
5



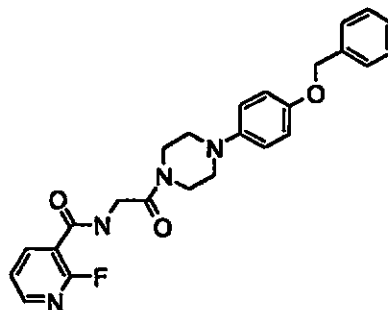


10d/e

5



11b/c



12b/c.

10

6. A compound according to count 5, wherein F has the meaning of ^{18}F .

15 7. A compound according to count 1, 2, 3 or 4 containing a detectable label, such as a radioactive nuclide or a fluorescent label.

8. A compound according to count 7, wherein the detectable label is ^{18}F .
9. A compound according to counts 1 – 8 as a diagnostic compound.
- 5 10. A compound according to counts 1 – 5 or 7 as a medicament.
11. A compound according to count 8, as a diagnostic compound for a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis.
- 10 12. A compound according to count 10 as a medicament for treating a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis.
- 15 13. A method for the preparation of a fluorinated compound according to counts 1 – 8, the method comprising reacting a suitable precursor molecule with a fluorinating agent.
14. A method for treating or preventing a disorder selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, this method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to counts 1 – 5 or 7 to said mammal.
- 20 15. Use of a compound according to counts 1 – 5 or 7 in the treatment of a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, wherein a therapeutically effective amount of said compound is administered to said mammal.
- 25 16. A method for diagnosing a disease in a mammal selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis, this method comprising administering to said mammal a compound according to count 6 or 8.
- 30 17. The method of count 16, this method comprising imaging of said mammal and detecting the imaging signal.
- 35 18. The method of count 17, where said imaging is performed using an imaging method selected from the group consisting of PET, SPECT, MR-spectroscopy, and MR-tomography.

19. A method according to counts 16 – 18, wherein the effect of a therapy is monitored.

20. A method for diagnosing or therapy monitoring of a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, said method comprising analyzing *in vitro* a sample of said mammal, wherein said mammal or sample has been treated with a compound according to counts 6 or 8.

21. The method of count 20, wherein the sample is cerebrospinal fluid.

22. A kit comprising a compound according to counts 1 - 8.

The kit may contain one or more sealed vials comprising the compounds according to counts 1 – 8.

The invention further relates to pharmaceutical or diagnostic compositions comprising a compound according to counts 1 – 8, preferred are such compositions comprising radiolabeled compounds, even more preferred are such compositions comprising the compounds labeled with F-18.

The invention further relates to a compound according to count 1, with the proviso that if A and B are direct bonds Ar and Ar' are six ring membered aromatic systems.

The invention further relates to a compound according to count 1, with the proviso that if A or B are direct bonds Ar and Ar' are six ring membered aromatic systems.

The invention further relates to a compound according to count 1, with the proviso that if A or B are direct bonds the directly bound residue Ar or Ar' is a six ring membered aromatic system.

The radiolabeled compounds and diagnostic compositions of the invention are useful for beta-amyloid imaging.

Brief description of the Figures

Fig. 1 shows the autoradiographical analysis of binding of 3g to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD) (healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

Fig. 2 shows the autoradiographical analysis of binding of example 10e to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD) (healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

Fig. 3 shows the Autoradiographical analysis of binding of example 11c to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD) (healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

Fig. 4 shows the autoradiographical analysis of binding of example 12c to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD) (healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

Fig. 5 shows IC₅₀ values in [nM] of selected compounds measured in a competition assay using brain homogenate from AD patients.

Fig. 6 A and Fig. 6 B show HPLC analyses of compounds of example 14.

Fig. 7 A and Fig. 7 B show HPLC analyses of compounds of example 15.

Fig. 8 shows the autoradiographical analysis of binding of 14f to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and healthy controls (HC). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

Fig. 9 shows shows IC₅₀ values in [nM] of selected compounds measured in a competition assay using brain homogenate from AD patients.

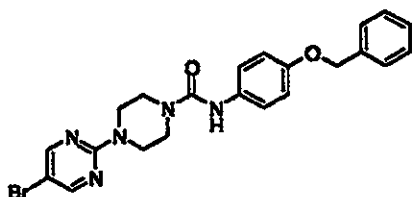
24

Examples

The methods for synthesizing and labeling these compositions are more fully illustrated in the following Examples. These Examples illustrate certain aspects of the above-described method and advantageous results and are shown by way of illustration and not by way of limitation.

Example 1

10 a) 4-(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid (4-benzyloxy-phenyl)-amide



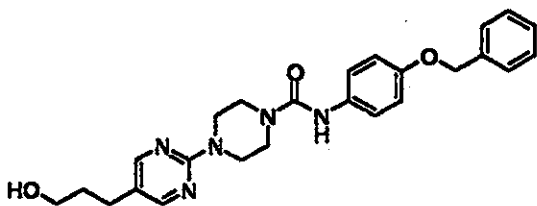
A solution of 707 mg (3 mmol) of 4-benzyloxy-phenylamine hydrochloride (Aldrich) and 1.13 mL (6.6 mmol) of N,N-ethyl diisopropylamine in 10 mL of dichloromethane are added dropwise to a solution of 297 mg (1 mmol) of triphosgene in 10 mL of dichloromethane at 0°C. The reaction mixture is stirred for 15 minutes at 0°C, then a mixture of 0.73 g (3 mmol) of 5-bromo-2-piperazin-1-yl-pyrimidine and 1.13 mL (6.6 mmol) of N,N-ethyl diisopropylamine in 10 mL of dichloromethane are added. After 30 min at 0°C and overnight at room temperature, the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/ethyl acetate gradient.

Yield: 0.93 g (66 %)

Elemental analysis:

calcd.:	C 56.42	H 4.73	Br 17.06	N 14.95
found:	C 56.11	H 4.83	Br 16.94	N 14.77

b) 4-[5-(3-Hydroxy-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (4-benzyloxyphenyl)-amide



To a solution of 0.21 mL (3 mmol) of allyl alcohol in 9 mL of dry tetrahydrofuran (THF) are added at 0°C 18 mL (9 mmol) of a 0.5 M solution of 9-borabicyclo-(3.3.1)-nonane in THF. This mixture is stirred at 0°C for additional 15 min and 5 h at room temperature (= Solution A).

0.70 g (1.5 mmol) of the bromo derivative compound 1a are suspended in 10 mL dry DMF and 0.35 g (0.3 mmol) of tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) and 4 mL (12 mmol) 3 M aqueous potassium carbonate solution are added (= Suspension B).

Solution A is added to suspension B and stirred overnight at 65°C. After evaporation of the solvents the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/methanol gradient.

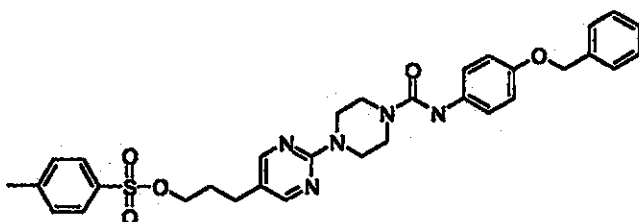
Yield: 110 mg (16 %)

Elemental analysis:

calcd.: C 67.10 H 6.53 N 15.65

found: C 66.92 H 6.41 N 15.88

c) Toluene-4-sulfonic acid 3-{2-[4-(4-benzyloxy-phenylcarbamoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-5-yl}-propyl ester



To a suspension of 0.45 g (1 mmol) of the hydroxy derivative 1b in 3 mL of dry pyridine is added dropwise at 0°C a solution of 0.25 g (1.3 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride in 2 mL of dry pyridine. After stirring for 30 min the mixture is evaporated to dryness and the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/hexane gradient.

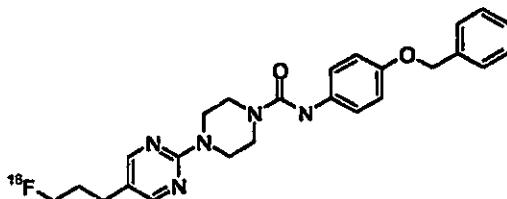
Yield: 379 mg (63 %)

Elemental analysis:

calcd.: C 63.88 H 5.86 N 11.64 S 5.33

found: C 63.67 H 5.97 N 11.48 S 5.02

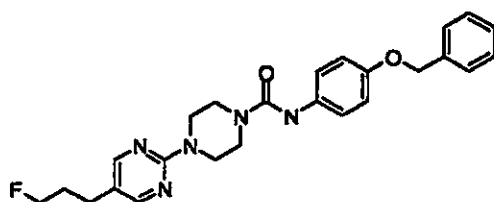
- d) 4-[5-(3-[F-18]Fluoro-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (4-benzyloxy-phenyl)-amide



- 5 [F-18]Fluoride was produced by proton bombardment in a cyclotron using a low volume, low pressure silver target (1 mL) filled with [O-18] water for the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction. The aqueous [F-18]fluoride (app. 1 mL) was passed through a QMA-resin cartridge (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525). The trapped [F-18]fluoride was eluted from the cartridge by adding a Kryptofix K2.2.2/ K_2CO_3 solution (5 mg K2.2.2/ 1.5 mL acetonitrile + 1 mg K_2CO_3 / 10 0.5 mL water). The mixture was dried by repeated (2 x) azeotropic distillation with sequential addition of 1 mL of acetonitrile. The tosylate precursor 1c was dissolved in dry dimethylformamide (100 μL) and acetonitrile (400 μL) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex. The solution was heated to 110 $^\circ\text{C}$ for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and 15 was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μC 18 110 $\text{\AA}$, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with 20 a flow rate of 3 mL/ min.

- The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μC 18 110 $\text{\AA}$, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) 25 HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.8 min. Radiochemical yield (RCY) decay corrected (d.c.) at end of bombardment: 44 %. Radiochemical purity (RCP): 98 %.

- 30 e) 4-[5-(3-Fluoro-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (4-benzyloxy-phenyl)-amide (HPLC standard)

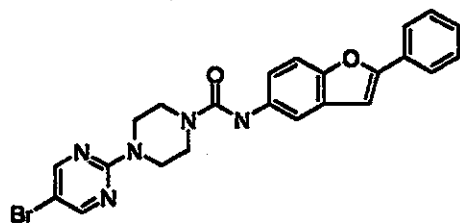


To 67 mg (0.15 mmol) of hydroxy derivative compound 1b in 10 mL dichloromethane were added 48 mg (0.3 mmol) of diethylamino sulfur trifluoride (DAST) at 0°C. After 30 min at 0°C, 5 water was added, the organic phase was dried over sodium sulfate and after evaporation of the organic solvent, the residue was chromatographed on silica gel using a dichloromethane/ethyl acetate gradient.

Yield: 40 mg (60 %)

10 Elemental analysis:

calcd.: C 66.80	H 6.28	F 4.23	N 15.58
found: C 66.54	H 6.49	F 4.06	N 15.77

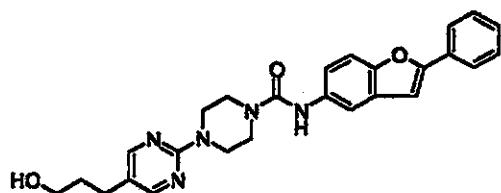
Example 2**a) 4-(5-Bromo-pyrimidin-2-yl)-piperazine-1-carboxylic acid (2-phenyl-benzofuran-5-yl)-amide**

A solution of 628 mg (3 mmol) of 2-phenyl-benzofuran-5-ylamine hydrochloride (ChemBridge Corp., San Diego, USA) and 1.13 mL (6.6 mmol) of N,N-ethyl diisopropylamine in 20 mL of dichloromethane are added dropwise to a solution of 297 mg (1 mmol) of triphosgene in 10 mL of dichloromethane at 0°C. The reaction mixture is stirred for 30 minutes at 0°C, then a mixture of 0.73 g (3 mmol) of 5-bromo-2-piperazin-1-yl-pyrimidine and 0.56 mL, 3.3 mmol) of N,N-ethyl diisopropylamine in 20 mL of dichloromethane are added. After 1 h at 0°C and overnight at room temperature, the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/ethyl acetate gradient.

Yield: 0.81 g (56 %)

Elemental analysis:

ber.:	C 57.75	H 4.21	Br 16.70	N 14.64
gef.:	C 57.43	H 4.37	Br 16.11	N 14.45

b) 4-[5-(3-Hydroxy-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (2-phenyl-benzofuran-5-yl)-amide

To a solution of 0.21 mL (3 mmol) of allyl alcohol in 9 mL of dry tetrahydrofuran (THF) are added at 0°C 18 mL (9 mmol) of a 0.5 M solution of 9-borabicyclo-(3.3.1)-nonane in THF. This mixture is stirred at 0°C for additional 15 min and 5 h at room temperature (= Solution A).

0.72 g (1.5 mmol) of compound 2a are suspended in 10 mL dry DMF and 0.35 g (0.3 mmol) of tetrakis(triphenyl phosphine) palladium(0) and 4 mL (12 mmol) 3 M aqueous potassium carbonate solution are added (= Suspension B).

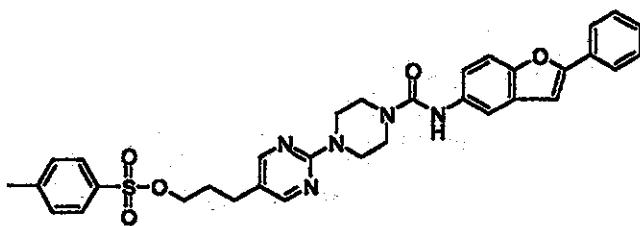
Solution A is added to suspension B and stirred overnight at 65°C. After evaporation of the solvents the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/methanol gradient.

Yield: 85 mg (12 %)

Elemental analysis:

calcd.:	C 68.25	H 5.95	N 15.31
found:	C 68.05	H 6.12	N 15.20

c) Toluene-4-sulfonic acid 3-{2-[4-(2-phenyl-benzofuran-5-ylcarbamoyl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-5-yl}-propyl ester



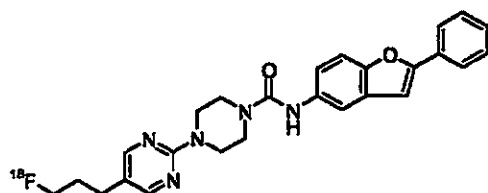
To a suspension of 0.46 g (1 mmol) of the hydroxy derivative 2b in 3 mL of dry pyridine is added dropwise at 0°C a solution of 0.25 g (1.3 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride in 2 mL of dry pyridine. After stirring for 30 min the mixture is evaporated to dryness and the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/hexane gradient.

Yield: 434 mg (71 %)

Elemental analysis:

calcd.:	C 64.80	H 5.44	N 11.45	S 5.24
found:	C 64.66	H 5.23	N 11.74	S 4.97

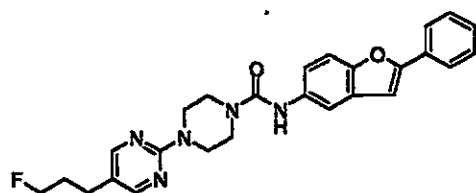
d) 4-[5-(3-[F-18]Fluoro-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (2-phenyl-benzofuran-5-yl)-amide



The tosylate precursor **2c** was dissolved in dry dimethylformamide (100 μ L) and acetonitrile (400 μ L) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.1 min. RCY (d.c.): 38 %. RCP: 97 %.

e) 4-[5-(3-Fluoro-propyl)-pyrimidin-2-yl]-piperazine-1-carboxylic acid (2-phenyl-benzofuran-5-yl)-amide (HPLC standard)



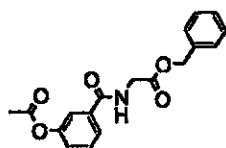
To 69 mg (0.15 mmol) of hydroxy derivative compound **2b** in 10 mL dichloromethane were added 48 mg (0.3 mmol) of diethylamino sulfur trifluoride (DAST) at 0°C. After 30 min at 0°C, water was added, the organic phase was dried over sodium sulfate and after evaporation of the organic solvent, the residue was chromatographed on silica gel using a dichloromethane/ethyl acetate gradient.

Yield: 15 mg (22 %)

Elemental analysis:

calcd.: C 67.96 H 5.70 F 4.13 N 15.24

found: C 67.67 H 5.96 F 3.96 N 15.22

Example 3**a) (3-Acetoxy-benzoylamino)-acetic acid benzyl ester**

30.4 g (90 mmol) Glycine benzylester p-toluene sulfonate salt are solved in the two phase system dichloromethane and aqueous saturated sodium hydrogencarbonate solution. The organic phase is dried over magnesium sulfate and then evaporated.

13.09 g (79.25 mmol) of free amine is obtained which is used in the subsequent coupling reaction without further purification.

To a solution of 14.28 g (79.25 mmol) 3-Acetoxy-benzoic acid in 150 mL THF and 11 mL triethyl amine (79.25 mmol) at -15°C , 11.39 mL (87.2 mmol) isobutyl chloroformate are added dropwise and the solution is maintained at this temperature for another 15 min. Then,

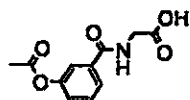
13.09 g of glycine benzyl ester and 11 mL triethyl amine (79.25 mmol) in 50 mL THF and 50 mL dichloromethane are added slowly to this cold solution, the temperature is kept below 10°C for another 15 min and is then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

Yield: 24.6 g (95 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 66.05 H 5.23 N 4.28

found: C 65.84 H 5.43 N 4.16

b) (3-Acetoxy-benzoylamino)-acetic acid

To a solution of 19.64 g (60 mmol) of benzyl ester **3a** in 300 mL methanol are added 3 g Pd on charcoal (10%) and the suspension is stirred under hydrogen overnight at room temperature. The catalyst is filtered off and the solvent evaporated.

Yield: 14.2 g (quantitative).

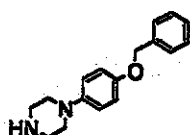
Elemental analysis:

calcd.: C 55.70 H 4.67 N 5.90

found: C 55.66 H 4.49 N 5.77

5

c) 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazine



- 10 All glassware is dried at 100°C. To a solution of 4.32 g (50.16 mmol) of piperazine in 60 mL toluene is added 459 mg (0.5 mmol) of tris(dibenzylidene acetone) dipalladium(0) and 423 mg (0.68 mmol) of BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl). Then, a solution of 12 g (45.6 mmol) of 4-Benzyloxy-bromobenzene in 40 mL THF is added followed by a suspension of 6.56 g (68.27 mmol) of sodium t-butyrate in THF.

- 15 The reaction mixture is refluxed for 3 h and stirred at room temperature overnight. After evaporation of the solvents the residue is chromatographed on silica gel using a dichloromethane/methanol gradient.

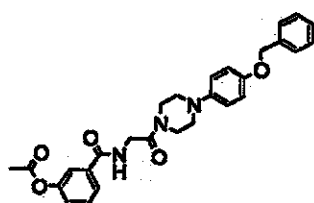
Yield: 12.2 g (45.7 %).

20 Elemental analysis:

calcd.: C 76.09 H 7.51 N 10.44

found: C 75.91 H 7.76 N 10.20

- 25 d) Acetic acid 3-{2-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-phenyl ester



- To a solution of 654 mg (2.76 mmol) (3-Acetoxy-benzoylamino)-acetic acid **3b** in 70 mL THF and 0.40 mL triethyl amine (2.87 mmol) at -15°C, 0.396 mL (3.03 mmol) isobutyl chloroformate are added dropwise and the solution is maintained at this temperature for another 15
- 30

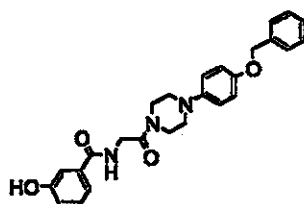
min. Then, 740 mg of 1-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazine **3c** and 1.7 mL triethyl amine (12.25 mmol) in 30 mL THF and 30 mL dichloromethane are added slowly to this cold solution, the temperature is kept below 10°C for another 15 min and is then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.
Yield: 390 mg (30 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 68.98 H 6.00 N 8.62

found: C 69.09 H 5.81 N 8.42

e) N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide



230 mg (0.47 mmol) of the acetate **3d** are solved in 30 mL of ethanol and cooled to 0°C. After addition of 1.5 mL 3N NaOH the solution is stirred for 1 h, glacial acetic acid is added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from ethanol.

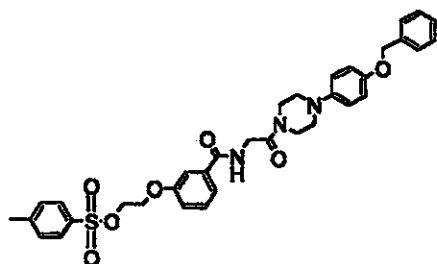
Yield: 200 mg (95 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 70.10 H 6.11 N 9.43

found: C 69.88 H 6.27 N 9.20

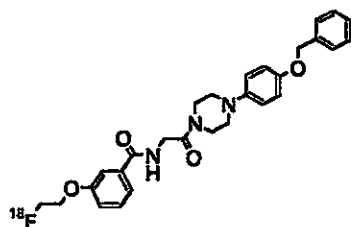
f) Toluene-4-sulfonic acid 2-(3-{2-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}carbamoyl)-phenoxy)-ethyl ester



To a solution of 80 mg (0.18 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide (**3e**) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich) . The mixture is
5 heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.
Yield: 56 mg (48 %).

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-
10 18 labelling.

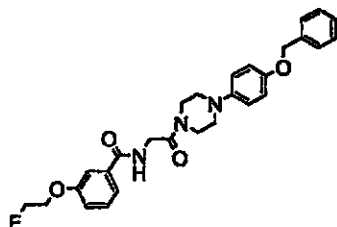
g) N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-benzamide



The tosylate precursor **3f** was dissolved in dry dimethylformamide (100 µL) and acetonitrile (400 µL) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min.
20 The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase.
25 A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.3 min. RCY (d.c.): 38 %. RCP: 99 %.

h) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(2-fluoro-ethoxy)-benzamide
(HPLC standard)

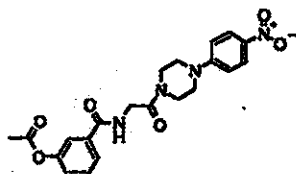


To a solution of 50 mg (0.11 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide (**3e**) in 5 mL DMF are added 34 mg (0.25 mmol) of potassium carbonate and 10 μ L (0.13 mmol) of 1-fluoro-2-bromoethane (ABCR, Germany). The mixture is heated to 60°C for 3 h. The solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.

Yield: 30 mg (54 %).

Elemental analysis:

calcd.: C	68.42	H 6.15	F 3.86	N 8.55
found: C	68.17	H 6.28	F 3.64	N 8.71

Example 4**a) Acetic acid 3-{2-[4-(4-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-phenyl ester**

5

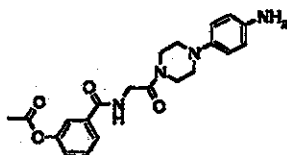
To a solution of 3.43 g (14.5 mmol) of (3-Acetoxy-benzoylamino)-acetic acid (**3b**) and 2.0 g (9.65 mmol) of 1-(4-Nitrophenyl)piperazine (Aldrich) in 100 mL DMF are added 5.0 g (9.65 mmol) PyBOP ((Benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate) and 5 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvents the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

Yield: 1.2 g (29.2 %).

15 Elemental analysis:

calcd.: C 59.15 H 5.20 N 13.14

found: C 59.38 H 5.01 N 13.25

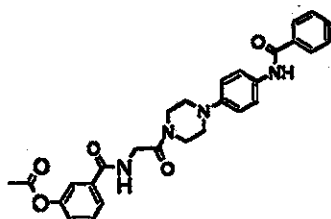
20 b) Acetic acid 3-{2-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-phenyl ester

To a solution of 853 mg (2 mmol) of nitro compound **4a** in 50 mL methanol/dichloromethane (1:1) is added a catalytic amount of Pd on charcoal (10%) and the suspension is stirred under hydrogen overnight at room temperature. The catalyst is filtered off and the solvent evaporated.

Yield: 795 mg (quantitative). The product is used in the next step without further purification.

30 c) Acetic acid 3-{2-[4-(4-benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-phenyl ester

31



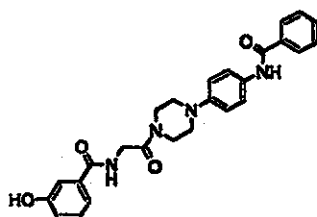
To a solution of 396 mg (1 mmol) acetic acid 3-{2-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl-phenyl ester (**4b**) and 134 mg (1.1 mmol) of benzoic acid in 20 mL DMF are added 590 mg (1.14 mmol) of PyBOP and 0.35 mL (2 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred at room temperature. After 4h the solvents are evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an dichloromethane/hexane gradient. Yield: 0.31 g (62.1 %).

10 Elemental analysis:

calcd.: C 67.19 H 5.64 N 11.19

found: C 66.94 H 5.88 N 11.02

15 d) N-{2-[4-(4-Benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide



235 mg (0.47 mmol) of the acetate **4c** are solved in 30 mL of ethanol and cooled to 0°C. After addition of 1.5 mL 3N NaOH the solution is stirred for 1 h, glacial acetic acid is added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from ethanol.

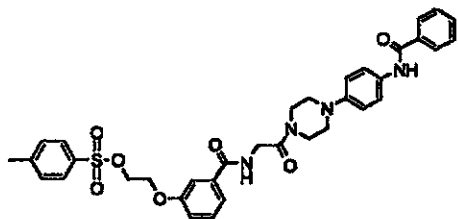
Yield: 177 mg (82 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 68.11 H 5.72 N 12.22

found: C 67.91 H 5.60 N 12.00

- e) Toluene-4-sulfonic acid 2-(3-{2-[4-(4-benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-carbamoyl}-phenoxy)-ethyl ester

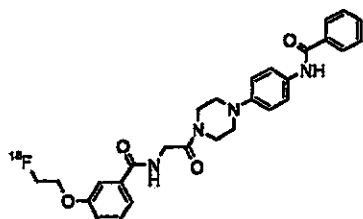


- 5 To a solution of 83 mg (0.18 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide (**4d**) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.
- 10 Yield: 60 mg (51 %).

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

15

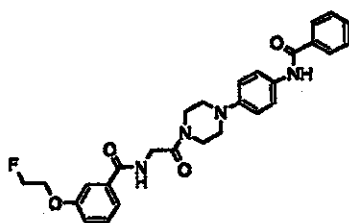
- f) N-{2-[4-(4-Benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-benzamide



- 20 The tosylate precursor **4e** was dissolved in dry dimethylformamide (100 µL) and acetonitrile (400 µL) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water
- 25 (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/min. Retention time (t_R): 4.1 min. RCY (d.c.): 32 %. RCP: 99 %.

g) N-{2-[4-(4-Benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-(2-fluoro-ethoxy)-benzamide (HPLC standard)



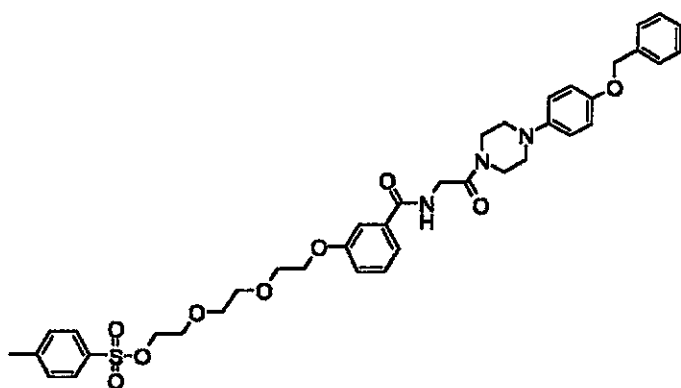
To a solution of 50 mg (0.11 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzoylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide (**4d**) in 5 mL DMF are added 34 mg (0.25 mmol) of potassium carbonate and 10 μ L (0.13 mmol) of 1-fluoro-2-bromoethane (ABCR, Germany). The mixture is heated to 60°C for 3 h. The solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient. Yield: 34 mg (62 %).

Elemental analysis:

calcd.: C	66.65	H 5.79	F 3.77	N 11.10
found: C	66.43	H 5.89	F 3.41	N 11.31

Example 5

- 5 a) Toluene-4-sulfonic acid 2-{2-[2-(3-{2-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl]-phenoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl ester



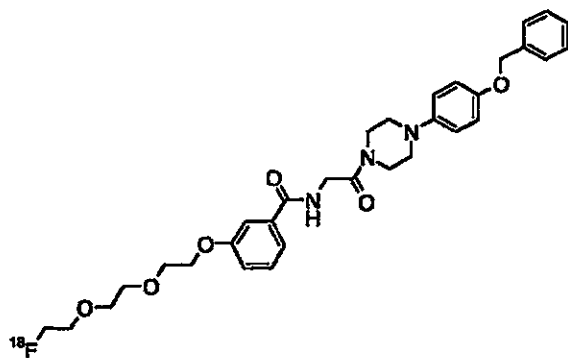
10 To a solution of 80 mg (0.18 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-hydroxy-benzamide (**3e**) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 124 mg (0.27 mmol) of tri(ethylene glycol) di-p-toluenesulfonate (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.

Yield: 54 mg (41 %).

15

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

- 20 b) N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-{2-[2-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-benzamide

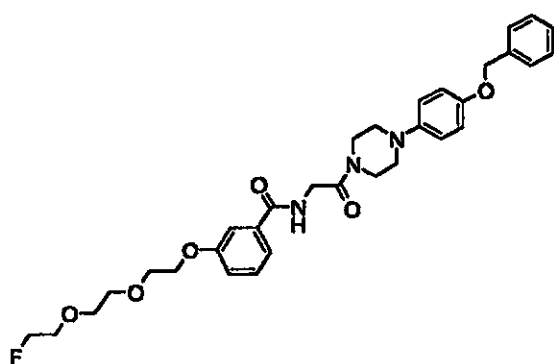


33

The tosylate precursor **5a** was dissolved in dry dimethylformamide (100 μ L) and acetonitrile (400 μ L) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.2 min. RCY (d.c.): 42 %. RCP: 99 %.

c) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-3-{2-[2-(2-fluoro-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-benzamide (HPLC standard)



73 mg (0.10 mmol) of the tosylate precursor **5a** are dissolved in 2mL acetonitrile. 6.8 mg (0.12 mmol) potassium fluoride and 44.4 mg Kryptofix in 1 mL acetonitrile are added and incubated for 10 min at 100°C. The reaction is checked by analytical HPLC. After completion of the reaction, the mixture is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.

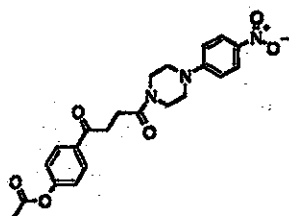
Yield: 28 mg (49 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 66.31	H 6.61	F 3.28	N 7.25
found: C 66.07	H 6.73	F 3.11	N 7.38

Example 6

a) Acetic acid 4-[4-[4-(4-nitrophenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyl]-phenyl ester

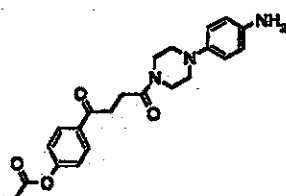


To a solution of 1.18 g (5 mmol) of 4-(4-acetoxyphenyl)-4-oxobutyric acid (Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 284; 292 (1951)) and 1.04 g (5 mmol) of 1-(4-nitrophenyl)piperazine (Aldrich) in 20 mL DMF are added 1.71 mL (10 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and 1.9 g (5 mmol) of 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HBTU). The reaction mixture is stirred at room temperature for 4h, then the solvents are evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient. Yield: 1.53 g (72 %).

15 Elemental analysis:

calcd.: C 62.11 H 5.45 N 9.88
found: C 61.89 H 5.54 N 9.61

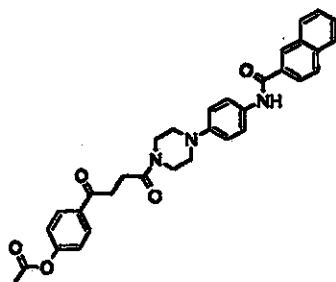
20 b) Acetic acid 4-[4-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyl]-phenyl ester



To a solution of 851 mg (2 mmol) of nitro compound 6a in 50 mL methanol/DMF (3:1) is added a catalytic amount of Pd on charcoal (10%) and the suspension is stirred under hydrogen overnight at room temperature. The catalyst is filtered off and the solvent evaporated. Yield: 791 mg (quantitative). The product is used in the next step without further purification.

30 c) Acetic acid 4-[4-[4-[4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyl]-phenyl ester

38



To a solution of 395 mg (1 mmol) acetic acid 4-{4-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyl}-phenyl ester (**6b**) and 190 mg (1.1 mmol) of 2-naphthalene carboxylic acid (Aldrich) in 20 mL DMF are added 590 mg (1.14 mmol) of PyBOP and 0.35 mL (2 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred at room temperature. After 4h the solvents are evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an dichloromethane/hexane gradient.

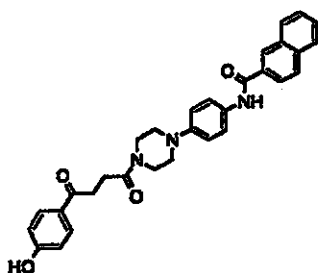
Yield: 374 mg (68 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 72.12 H 5.69 N 7.65

found: C 72.30 H 5.61 N 7.42

d) Naphthalene-2-carboxylic acid (4-{4-[4-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-amide



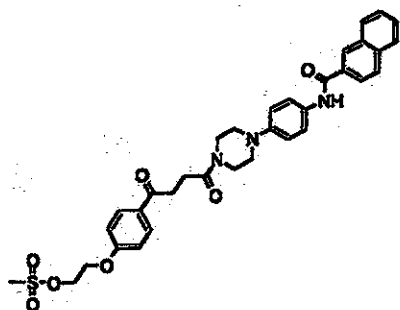
242 mg (0.44 mmol) of the acetate **6c** are solved in 30 mL of ethanol/DMF (1:1) and cooled to 0°C. After addition of 2.2 mL 2N NaOH the solution is stirred for 30 min, glacial acetic acid is then added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from water and dried at 40°C in vacuo.

Yield: 223 mg (quantitative).

Elemental analysis:

calcd.: C 73.35 H 5.76 N 8.28
found: C 73.10 H 5.91 N 8.25

- 5 e) Toluene-4-sulfonic acid 2-{4-[4-(4-{[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-phenoxy}-ethyl ester

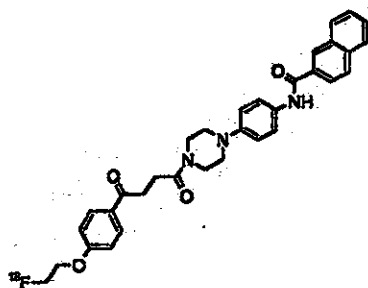


- 10 To a solution of 91 mg (0.18 mmol) of naphthalene-2-carboxylic acid (4-{4-[4-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-amide (**6d**) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.
- 15 Yield: 57 mg (46 %).

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

20

- f) Naphthalene-2-carboxylic acid [4-(4-{4-[4-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-phenyl]-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-amide



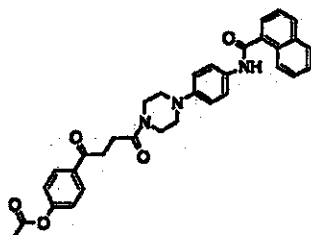
- 25 The tosylate precursor **6e** was dissolved in dry dimethylformamide (100 µL) and acetonitrile (400 µL) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solu-

tion was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 5.6 min. RCY (d.c.): 35 %. RCP: 98 %.

Example 7

- a) Acetic acid 4-[4-(4-[4-[(naphthalene-1-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-phenyl ester



To a solution of 395 mg (1 mmol) acetic acid 4-[4-(4-[4-amino-phenyl]-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-phenyl ester (**6b**) and 190 mg (1.1 mmol) of 1-naphthalene carboxylic acid (Aldrich) in 20 mL DMF are added 590 mg (1.14 mmol) of PyBOP and 0.35 mL (2 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred at room temperature. After 4h the solvents are evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an dichloromethane/hexane gradient.

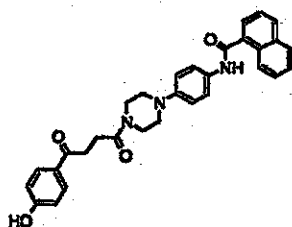
Yield: 336 mg (61 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 72.12 H 5.69 N 7.65

found: C 71.94 H 5.77 N 7.59

- b) Naphthalene-1-carboxylic acid (4-[4-[4-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-amide



242 mg (0.44 mmol) of the acetate **7a** are solved in 30 mL of ethanol/DMF (1:1) and cooled to 0°C. After addition of 2.2 mL 2N NaOH the solution is stirred for 30 min, glacial acetic acid is then added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from water and dried at 40°C in vacuo.

Yield: 223 mg (quantitative).

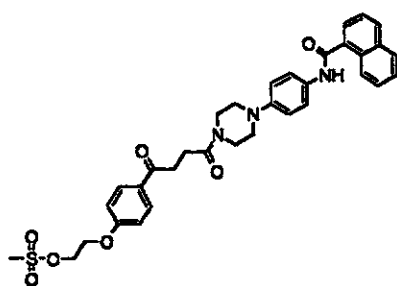
26

Elemental analysis:

calcd.: C 73.35 H 5.76 N 8.28

5 found: C 73.21 H 5.62 N 8.11

c) Toluene-4-sulfonic acid 2-[4-[4-(4-{[(naphthalene-1-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl)-4-oxo-butyl]-phenoxy]-ethyl ester



10

To a solution of 91 mg (0.18 mmol) of naphthalene-1-carboxylic acid (4-[4-[4-(4-hydroxy-phenyl)-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-amide (7b) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.

15

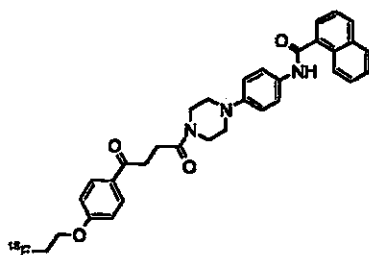
Yield: 63 mg (51 %).

20

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

d) Naphthalene-1-carboxylic acid [4-(4-[4-(4-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-phenyl)-4-oxo-butyl]-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide

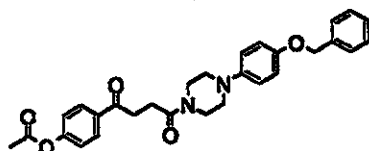
25



- The tosylate precursor 7c was dissolved in dry dimethylformamide (100 μ L) and acetonitrile (400 μ L) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.
- The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 6.0 min. RCY (d.c.): 32 %. RCP: 97 %.

Example 8

a) Acetic acid 4-{4-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}-phenyl ester



To a solution of 652 mg (2.76 mmol) of 4-(4-acetoxyphe-nyl)-4-oxobutyric acid (Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 284; 292 (1951)) in 70 mL THF and 0.40 mL triethyl amine (2.87 mmol) at -15°C, 0.396 mL (3.03 mmol) isobutyl chloroformate are added dropwise and the solution is maintained at this temperature for another 15 min. Then, 740 mg of 1-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazine 3c and 1.7 mL triethyl amine (12.25 mmol) in 30 mL THF and 30 mL dichloromethane are added slowly to this cold solution, the temperature is kept below 10°C for another 15 min and is then allowed to reach room temperature. After stirring over-night the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

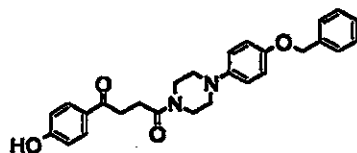
Yield: 219 mg (45 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 71.59 H 6.21 N 5.76

found: C 71.33 H 6.46 N 5.60

b) 1-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-(4-hydroxyphenyl)-butane-1,4-dione



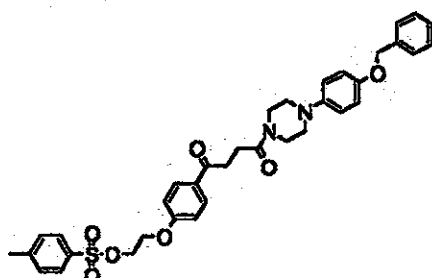
229 mg (0.47 mmol) of the acetate 8a are solved in 30 mL of ethanol and cooled to 0°C. Af-ter addition of 1.5 mL 3N NaOH the solution is stirred for 1 h, glacial acetic acid is added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from ethanol.

Yield: 186 mg (89 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 72.95 H 6.35 N 6.30
found: C 72.78 H 6.27 N 6.41

- 5 c) Toluene-4-sulfonic acid 2-(4-{4-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxobutyl}-phenoxy)-ethyl ester

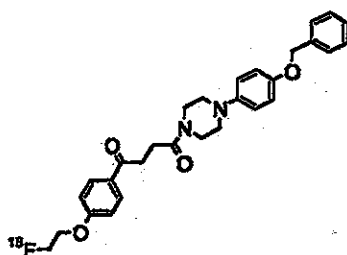


- 10 To a solution of 80 mg (0.18 mmol) of 1-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-(4-hydroxyphenyl)-butane-1,4-dione (**8b**) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient. Yield: 60 mg (52 %).

15

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

- 20 d) 1-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-[4-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-phenyl]-butane-1,4-dione



- 25 The tosylate precursor **8c** was dissolved in dry dimethylformamide (100 µL) and acetonitrile (400 µL) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through

38

a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase.

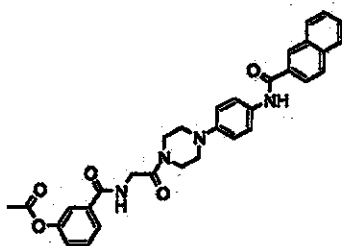
5 A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was character-

10 ized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.7 min. RCY (d.c.): 45 %. RCP: 99 %.

Example 9

- 5 a) Acetic acid 3-[2-(4-[4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl]-phenyl ester



10 To a solution of 396 mg (1 mmol) acetic acid 3-[2-(4-[4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl]-piperazin-1-yl)-2-oxoethylcarbamoyl]-phenyl ester (**4b**) and 190 mg (1.1 mmol) of 2-naphthalene carboxylic acid (Aldrich) in 20 mL DMF are added 590 mg (1.14 mmol) of PyBOP and 0.35 mL (2 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred at room temperature. After 4h the solvents are evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an dichloromethane/hexane gradient.

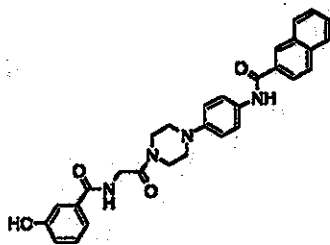
Yield: 0.25 g (43.9 %).

15 Elemental analysis:

calcd.: C 69.80 H 5.49 N 10.18

found: C 69.55 H 5.61 N 10.03

- 20 b) Naphthalene-2-carboxylic acid (4-[4-[2-(3-hydroxy-benzoylamino)-acetyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-amide



25 240 mg (0.44 mmol) of the acetate **9a** are solved in 30 mL of ethanol/DMF (1:1) and cooled to 0°C. After addition of 2.2 mL 2N NaOH the solution is stirred for 30 min, glacial acetic acid is then added until the pH is below pH 7 and the solvents are evaporated. The raw product is crystallized from water and dried at 40°C *in vacuo*.

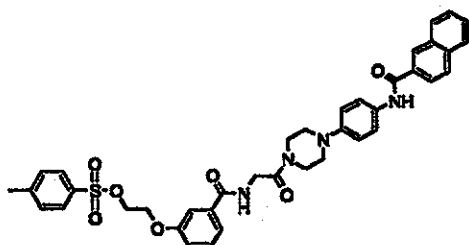
39

Yield: 220 mg (quantitative).

Elemental analysis:

5	calcd.: C 70.85	H 5.55	N 11.02
	found: C 70.53	H 5.77	N 10.85

- 10 c) Toluene-4-sulfonic acid 2-{3-[2-(4-{4-[(naphthalene-2-carbonyl)-amino]-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethylcarbamoyl]-phenoxy}-ethyl ester



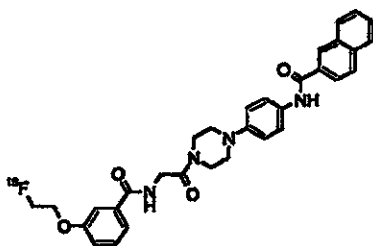
- 15 To a solution of 92 mg (0.18 mmol) of Naphthalene-2-carboxylic acid (4-{4-[2-(3-hydroxy-benzoylamino)-acetyl]-piperazin-1-yl]-phenyl)-amide (9b) in 10 mL DMF are added 62 mg (0.45 mmol) of potassium carbonate and 100 mg (0.27 mmol) of 1,2 bis(tosyloxy)ethane (Aldrich). The mixture is heated to 60°C for 3 h. After stirring overnight at room temperature the solvent is evaporated and the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/hexane gradient.

Yield: 58 mg (46 %).

20

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor of the F-18 labelling.

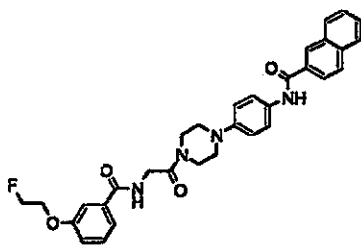
- 25 d) Naphthalene-2-carboxylic acid [4-(4-[2-[3-(2-[F-18]fluoro-ethoxy)-benzoylamino]-acetyl]-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide



The tosylate precursor 9c was dissolved in dry dimethylformamide (100 μ L) and acetonitrile (400 μ L) and added to the dry potassium/ Kryptofix/ fluoride complex (vide supra). The solution was heated to 110 °C for 6 min and then allowed to cool to room temperature for 5 min. The solution was diluted with water to give a final volume of 10 mL and was passed through a Sep-Pak Plus C18 cartridge (Waters, WAT020515). The cartridge was rinsed with water (20 ml) and the compound was eluted with acetonitrile (3 mL). The eluted compound was diluted with water to yield 5 mL and was subjected to preparative HPLC purification. A Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) was used as a stationary phase. A water (A)/ acetonitrile (B) 3 / 7 mixture was used as a mobile phase with a flow rate of 3 mL/ min.

The solution was diluted with water to give a final volume of 20 mL and was passed through a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501). The cartridge was rinsed with water (10 ml) and the compound was eluted with ethanol (0.5 mL). The final product was characterized by HPLC on a Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Phenomenex, 00G-4435-E0) HPLC column with an isocratic water/ acetonitrile (2/8; v/v) mixture at a flow rate of 1 mL/ min. Retention time (t_R): 4.6 min. RCY (d.c.): 39 %. RCP: 99 %.

e) Naphthalene-2-carboxylic acid [4-(4-{2-[3-(2-fluoro-ethoxy)-benzoylamino]-acetyl}-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide (HPLC-Standard)



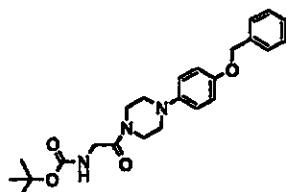
To a solution of 56 mg (0.11 mmol) of Naphthalene-2-carboxylic acid [4-(4-{2-[3-(2-fluoro-ethoxy)-benzoylamino]-acetyl}-piperazin-1-yl)-phenyl]-amide (9b) in 5 mL DMF are added 34 mg (0.25 mmol) of potassium carbonate and 10 μ L (0.13 mmol) of 1-fluoro-2-bromoethane (ABCR, Germany). The mixture is heated to 60°C for 3 h. The solvent is evaporated and the residue taken up in dimethyl sulfoxide and chromatographed twice on RP-18 using a water/acetonitrile gradient.

Yield: 24 mg (40 %).

Elemental analysis:

calcd.: C	69.30	H 5.63	F 3.43	N 10.10
found: C	69.15	H 5.81	F 3.22	N 10.28

NO

Example 10**a) {2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester**

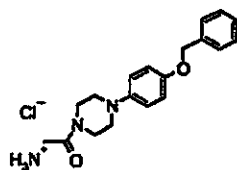
To a solution of 7.7 g (43.97 mmol) *t*-Butoxycarbonyl-glycine (Aldrich) in 800 mL THF and 8 mL triethyl amine (57.71 mmol) at -15°C , 5.75 mL (43.97 mmol) isobutyl chloroformate are added dropwise and the solution is maintained at this temperature for another 15 min. Then, 11.8 g of 1-(4-benzoyloxyphenyl)-piperazine (**3c**) and 29 mL triethyl amine (210 mmol) in 300 mL THF/dichloromethane (1:1) are added slowly to this cold solution, the temperature is kept below 10°C for another 15 min and is then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent is evaporated and the residue is taken up in ethyl acetate. This solution is washed successively with aqueous sodium carbonate, water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally dried over magnesium sulfate and then evaporated. This residue is chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

Yield: 15.51 g (82.9 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 67.74 H 7.34 N 9.87

found: C 67.33 H 7.47 N 9.62

b) 2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl-ammonium chloride

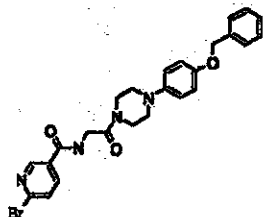
17.0 g (39.95 mmol) of {2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (**10a**) are suspended in 300 mL 2N HCl in diethyl ether and stirred overnight

at room temperature. The precipitate is filtered off and washed with ether and dried at 40°C *in vacuo*.

Yield: 14.5 g (quantitative). The product is used in the next step without further purification.

5

c) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-6-bromo-nicotinamide



10 To a solution of 202 mg (1 mmol) of 2-bromo-5-pyridinecarboxylic acid (Aldrich) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (10b) in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

15 Yield: 183 mg (35.9 %).

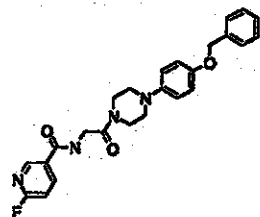
Elemental analysis:

calcd.: C 58.95 H 4.95 Br 15.69 N 11.00

found: C 58.66 H 5.18 Br 15.20 N 11.36

20 The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor for the F-18 labelling.

d) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-6-fluoro-nicotinamide



25

To a solution of 141 mg (1 mmol) of 2-fluoro-5-pyridinecarboxylic acid (Aldrich) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (10b)

in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

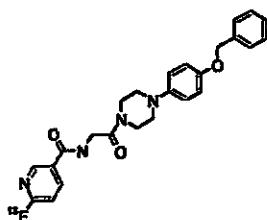
5 Yield: 302 mg (67.3 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 66.95	H 5.62	F 4.24	N 12.49
found: C 66.84	H 5.97	F 3.95	N 12.52

10

e) N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-6-[F-18]-fluoro-nicotinamide

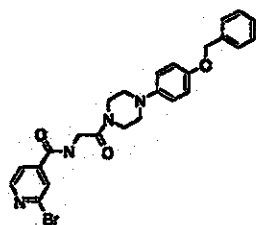


15 Aqueous [¹⁸F]Fluoride (5.1 GBq) was trapped on a QMA cartridge (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) and eluted with 5mg K₂CO₃ in 0.95ml MeCN +1mg K₂CO₃ in 50μl water into a Wheaton vial (5ml). The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 ml) was added and evaporated as before. A solution of precursor 10c (5 mg) in 700 μl anhydrous DMSO was added. After heating at

20 180°C for 30 min the crude reaction mixture was diluted with water to a total volume and purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocratic, 35% acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 ml/min; t_R=18min. The collected HPLC fraction was diluted with 40ml water and immobilized on a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501), which was washed with

25 5ml water and eluted with 1ml ethanol to deliver 1015 MBq of the product (36%, corrected for decay; radiochemical purity >99%). The desired product was characterized by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC: Agilent ZORBAX 300SB-C18 250*4.6 mm ; 5 μm Agilent; PN 880995-902; A): Water + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 to 10 min, 35% B; 10 to 10:30 min, 35% B to 100%B; 1mL/min (t_R=7.6min),

30 RCP: 99 %(HPLC).

Example 11**a) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-bromo-isonicotinamide**

To a solution of 202 mg (1 mmol) of 2-bromo-4-pyridinecarboxylic acid (Alfa) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (10b) in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient. The product containing fractions are collected and recrystallized from ethyl acetate.

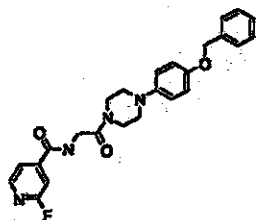
Yield: 165 mg (32.4 %).

Elemental analysis:

calcd.: C 58.95 H 4.95 Br 15.69 N 11.00

found: C 58.32 H 5.09 Br 15.11 N 10.73

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor for the F-18 labelling.

b) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-fluoro-isonicotinamide

To a solution of 141 mg (1 mmol) of 2-fluoro-4-pyridinecarboxylic acid (Aldrich) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (10b) in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After

22

evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

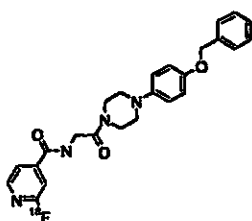
Yield: 326 mg (72.7 %).

5 Elemental analysis:

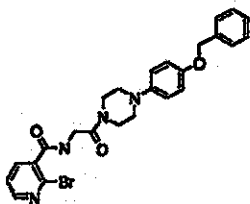
calcd.: C 66.95 H 5.62 F 4.24 N 12.49

found: C 66.58 H 5.81 F 4.03 N 12.68

10 c) N-{2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-[F-18]-fluoro-isonicotinamide



- 15 Aqueous [¹⁸F]Fluoride (4,9 GBq) was trapped on a QMA cartridge (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) and eluted with 5mg K_{2.2.2} in 0,95ml MeCN +1mg K₂CO₃ in 50μl water into a Wheaton vial (5ml). The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 ml) was added and evaporated as before. A solution of precursor 11a (5 mg) in 700 μl anhydrous DMSO was added. After heating at 180°C for 30 min the crude reaction mixture was diluted with water to a total volume of 5mL and purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocratic, 35% acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 ml/min; t_R=18min. The collected HPLC fraction was diluted with 40ml water and immobilized on a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501), which was washed with 5ml water and eluted with 1ml ethanol to deliver 1293 MBq of the product (44%, corrected for decay) which was characterized and reconfirmed by co-injection with the non-radioactive
- 20
- 25 F-19 fluoro standard using analytical HPLC: Agilent ZORBAX 300SB-C18 50*4.6 mm ; 5 μm Agilent; PN 880995-902, A): Water + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 to 10 min, 35% B; 10 to 10:30 min, 35% B to 100%B; 1mL/min, (t_R=7.5min), RCP: >99 %(HPLC).

Example 12**a) N-[2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-bromo-nicotinamide**

5

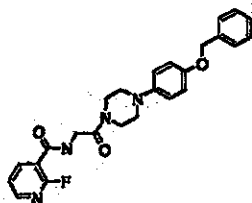
To a solution of 202 mg (1 mmol) of 2-bromo-nicotinic acid (Aldrich) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzoyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (**10b**) in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient. Yield: 210 mg (41.2 %).

Elemental analysis:

15	calcd.: C 58.95	H 4.95	Br 15.69	N 11.00
	found: C 59.11	H 4.75	Br 15.39	N 11.03

The compound has a purity >95% according to HPLC and is suitable as a precursor for the F-18 labelling.

20

b) N-[2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-fluoro-nicotinamide

To a solution of 141 mg (1 mmol) of 2-fluoro-nicotinic acid (Aldrich) and 398 mg (1.1 mmol) of 2-[4-(4-benzoyloxyphenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxoethyl-ammonium chloride (**10b**) in 20 mL DMF are added 624 mg (1.2 mmol) PyBOP and 0.61 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture is stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue is chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.

25

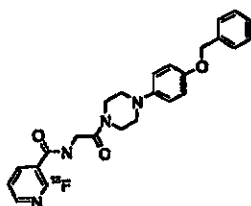
q3 5

Yield: 326 mg (72.7 %).

Elemental analysis:

	calcd.:	C 66.95	H 5.62	F 4.24	N 12.49
5	found:	C 66.71	H 5.79	F 3.88	N 12.30

c) N-[2-[4-(4-Benzoyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl]-2-[F-18]-fluoro-nicotinamide



10

Aqueous [¹⁸F]Fluoride (7 GBq) was trapped on a QMA cartridge (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) and eluted with 5mg K_{2.2.2} in 0,95ml MeCN +1mg K₂CO₃ in 50μl water into a Wheaton vial (5ml). The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 ml) was added and evaporated as before.

15

A solution of precursor 12a (5 mg) in 700 μl anhydrous DMSO was added. After heating at 180°C for 30 min the crude reaction mixture was diluted with water to a total volume of 5mL and purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocratic, 35% acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 ml/min; t_R=19min. The collected HPLC fraction was diluted with 40ml water and

20

immobilized on a Sep-Pak light C18 cartridge (Waters, WAT023501), which was washed with 5ml water and eluted with 1ml ethanol to deliver 2015 MBq of the product (49%, corrected for decay) which was characterized and reconfirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard using analytical HPLC: Agilent ZORBAX 300SB-C18 50*4.6 mm ; 5 μm Agilent; PN 880995-902, A): Water + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 to 10 min, 35% B;

25

10 to 10:30 min, 35% B to 100%B; 1mL/min, (t_R=7.8min), RCP: >99 %(HPLC).

Example 13: Biological data

a) Methods

5

Binding studies using human brain homogenate

A competition assay with a tritiated amyloid ligand was performed in 96-well plates (Greiner bio-one; Cat. 651201; Lot. 06260130) using brain homogenate from AD patients.

Homogenates were prepared by homogenizing (Ultra-Turrax, setting 2, 30. s, 24000 rpm) 10 dissected frontal cortex containing grey matter and white matter from AD patients in phosphate buffered saline (PBS, pH 7.4). The homogenate with a concentration of 100 mg wet tissue/ml was divided into aliquots of 300 µl and stored at -80°C.

Varying concentrations of the unlabeled test substances were incubated with 100 µg/ml ho- 15 mogenate and 10 nM of the tritiated ligand in PBS, 0.1% BSA (final volume 200 µl) for 3 h at room temperature. Subsequently the binding mixture was filtered through Whatman GF/B filters (wetted with PBS, 0.1% BSA) using a Filtermate 196 harvester (Packard). Filters were then washed twice with PBS, 0.1% BSA and 40 µl scintillator was added to each well before the bound radioactivity was measured in a TopCount devise (Perkin Elmer). Non-specific 20 binding was assessed by adding an excess of 1000x of the tritiated ligand to the reaction mixture. Finally IC50 values were calculated with the help of appropriate analysis software.

Autoradiographical analysis

Fresh frozen as well as paraffin embedded sections of the frontal lobe from Alzheimer's de- 25 mentia patients, frontotemporal dementia patients and age matched controls were used for the study.

Frozen sections, sliced at 18 µm thickness on a cryostat (Leica, Germany) and paraffin sec- tions, sliced on a sliding microtom (Leica) at a thickness of 6 µm, were mounted onto glass slides (Superfrost Plus, Fa.Menzel, Braunschweig Germany). Frozen sections were allowed 30 to adhere to the slides for several nights at -20°C. The paraffin sections were deparaffinized using routine histological methods. For binding studies sections were incubated with the F-18 labeled test compound at 10 Bq/µl diluted in 25mM Hepes buffer, pH 7.4, 0.1% (BSA) (200-300 µl/slide) for 1,5 hour at room temperature in a humidified chamber. For blocking experi- ments a 1000-fold excess of the unlabeled test substance was added to the incubation mix- 35 ture. After hybridization, sections were washed four times with Hepes buffer, 0.1% BSA (or alternatively two times with 40% ethanol) and finally dipped two times into dest. water for 10

sec. The air-dried sections were exposed to imaging plates and signals were detected by a phosphorimager device (Fuji BAS5000).

5 Biodistribution

Biodistribution and excretion studies were performed in male NMRI mice (body weight app. 30 g; 3 animals per time point). The animals were kept under normal laboratory conditions at a temperature of $22 \pm 2^\circ\text{C}$ and a dark/light rhythm of 12 hours. Food and water were provided ad libitum. During an acclimation period of at least 3 days before the beginning of the study animals were clinically examined to ascertain the absence of abnormal clinical signs.

- 10 At 2, 5, 30, 60, 240 min post intravenous injection via the tail vein of ca. 150 kBq in 100 μl of the test compound, urine and feces were quantitatively collected. At the same time points, animals were sacrificed by decapitation and under isoflurane anaesthesia and the following organs and tissues were removed for the determination of radioactivity using a gamma-
- 15 counter: spleen, liver, kidney, lung, femur, heart, brain, fat, thyroid, muscle, skin, blood, tail, stomach (without content), testicle, intestine (with content), pancreas, adrenals, and the remaining body. For analysis the decay corrected percentage of the injected dose per tissue weight ($\%ID/g \pm$ standard deviation) was calculated.

b) Results

Organ distribution of F-18 signal of 3g in mice

%ID/g		2min		5min		30min		60min		240min	
timepoint											
spleen	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g
liver	1.73	0.28	2.22	0.13	1.28	0.09	0.86	0.10	0.36	0.08	0.36
kidney	6.35	1.12	13.36	2.37	8.75	0.75	5.04	1.07	1.44	0.13	1.44
lung	15.52	0.74	14.38	0.46	11.43	1.95	7.70	3.56	1.05	0.12	1.05
femur	5.58	0.82	4.05	0.51	2.55	0.07	1.86	0.43	0.59	0.13	0.59
heart	1.95	0.22	1.79	0.12	1.05	0.08	1.11	0.11	3.06	0.78	3.06
brain	15.57	3.77	8.25	1.31	3.47	0.09	2.07	0.40	0.61	0.04	0.61
fat	5.16	0.53	2.14	0.56	1.86	0.02	0.83	0.12	0.42	0.03	0.42
thyroid	1.97	0.28	2.44	1.14	4.28	3.05	2.38	1.61	0.34	0.08	0.34
muscle	3.87	0.88	3.67	1.08	1.78	0.19	1.04	0.13	0.56	0.14	0.56
skin	3.95	1.47	3.17	0.31	1.95	0.39	1.31	0.50	0.30	0.07	0.30
blood	1.72	0.22	2.15	0.15	1.93	0.03	1.29	0.22	0.42	0.06	0.42
tail	1.72	0.09	2.12	0.09	1.86	0.16	1.32	0.25	0.57	0.06	0.57
stomach	8.94	3.00	9.06	5.33	4.73	2.49	2.57	0.51	1.98	1.08	1.98
testicle	4.78	0.88	4.49	0.46	2.20	0.34	1.53	0.28	0.82	0.29	0.82
intestine	1.19	0.24	1.58	0.19	1.44	0.23	1.94	0.65	0.38	0.07	0.38
pancreas	1.93	0.11	1.87	0.23	4.58	0.27	6.47	1.14	8.50	1.85	8.50
adrenals	4.96	0.46	4.26	0.09	2.21	0.24	1.22	0.22	0.32	0.08	0.32
	7.57	2.04	10.67	4.23	4.49	2.77	1.77	0.25	1.03	0.32	1.03

Autoradiography

Fig. 1 shows the autoradiographical analysis of binding of 3g to cryosections from cortex of
5 Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD) (healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

10

15

Organ distribution of F-18 signal of 10g in mice

%ID/g	2min		5min		30min		60min		240min	
	timepoint		timepoint		timepoint		timepoint		timepoint	
		%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g
spleen		1.96	0.26	1.99	0.11	1.08	0.12	0.35	0.05	0.06
liver		7.44	1.89	12.02	0.72	9.60	0.42	5.27	1.00	2.29
kidney		8.58	0.72	7.92	0.80	6.29	0.18	2.61	0.31	0.50
lung		4.31	0.27	3.86	0.09	1.93	0.15	0.89	0.22	0.10
femur		1.44	0.14	1.53	0.11	1.15	0.10	1.43	0.35	1.75
heart		5.18	0.15	4.49	0.50	1.85	0.11	0.69	0.05	0.11
brain		4.98	0.27	3.23	0.56	1.14	0.27	0.44	0.04	0.04
fat		1.79	0.99	2.66	0.24	1.95	0.09	0.67	0.07	0.15
thyroid		2.51	0.32	2.62	0.22	1.26	0.12	0.56	0.18	0.35
muscle		2.40	0.10	2.07	0.13	1.16	0.37	0.34	0.02	0.06
skin		1.37	0.11	1.76	0.07	1.39	0.11	0.51	0.01	0.08
blood		2.01	0.22	1.98	0.12	1.38	0.04	0.55	0.02	0.09
tail		8.65	2.47	6.65	1.87	1.86	0.75	1.00	0.22	0.89
stomach		3.69	0.21	2.84	0.25	2.40	1.18	1.09	0.25	0.50
testicle		1.53	0.04	1.81	0.20	1.28	0.11	0.52	0.10	0.06
intestine		2.13	0.30	2.40	0.10	8.20	0.17	10.83	0.82	6.90
pancreas		4.59	0.40	4.54	0.72	2.27	0.15	0.92	0.17	1.07
adrenals		7.86	2.13	6.20	0.43	2.36	0.68	0.67	0.22	0.43

16

Autoradiography

Fig. 2 shows the autoradiographical analysis of binding of example 10e to cryosections from
5 cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD)
(healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD
samples is indicated by arrows.

10

Organ distribution of F-18 signal of 11c in mice

%ID/g		2 min		5 min		30 min		60 min		240 min	
timepoint		%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
spleen		1.47	0.39	2.01	0.54	0.93	0.09	0.37	0.07	0.09	0.01
liver		7.17	1.92	12.14	2.51	9.41	1.98	4.72	0.75	2.09	0.19
kidney		7.68	1.21	8.07	1.53	7.83	1.58	4.37	0.54	1.12	0.22
lung		4.14	0.23	3.76	0.46	1.65	0.26	0.69	0.08	0.31	0.17
femur		1.53	0.06	1.54	0.42	0.68	0.10	0.38	0.03	0.16	0.04
heart		4.68	1.05	4.36	1.06	1.54	0.24	0.54	0.08	0.13	0.03
brain		5.54	0.32	4.73	1.38	1.00	0.05	0.34	0.07	0.05	0.01
fat		1.52	0.58	1.84	1.02	1.94	0.19	0.80	0.33	0.08	0.03
thyroid		3.11	0.56	2.41	0.55	1.08	0.19	0.50	0.07	0.19	0.07
muscle		2.38	0.13	2.54	0.70	1.03	0.10	0.38	0.07	0.07	0.01
skin		1.22	0.07	1.80	0.26	1.43	0.21	0.66	0.31	0.10	0.02
blood		1.70	0.16	1.73	0.32	1.13	0.10	0.49	0.06	0.12	0.03
tail		8.55	1.68	5.41	3.33	3.21	0.09	0.87	0.23	0.39	0.20
stomach		3.46	0.37	3.07	0.52	3.10	0.60	1.13	0.47	0.34	0.10
testicle		1.36	0.28	1.70	0.36	1.13	0.17	0.65	0.15	0.15	0.01
intestine		2.14	0.13	2.66	0.26	10.01	0.75	14.79	1.58	13.00	2.12
pancreas		4.44	0.33	3.97	0.79	2.20	0.55	0.77	0.22	0.18	0.05
adrenals		9.24	3.42	5.60	3.03	2.41	0.73	2.45	1.49	0.30	0.24

Autoradiography

Fig. 3 shows the Autoradiographical analysis of binding of example 11c to cryosections from
5 cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD)
(healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD
samples is indicated by arrows.

10

Organ distribution of F-18 signal of 12c in mice

%ID/g		2 min		5 min		30 min		60 min		240 min	
timepoint		%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
spleen		1.32	0.37	2.08	0.16	0.87	0.04	0.42	0.04	0.06	0.01
liver		5.94	1.96	8.93	1.76	8.20	0.44	6.01	0.80	2.40	0.11
kidney		7.70	1.04	7.76	0.50	7.88	1.44	3.63	0.34	0.58	0.05
lung		3.52	0.34	3.73	0.07	1.78	0.33	0.78	0.15	0.15	0.01
femur		1.70	0.24	1.63	0.05	5.55	0.89	7.65	0.92	7.96	1.25
heart		4.76	0.98	4.28	0.20	1.52	0.04	0.69	0.08	0.08	0.00
brain		5.37	0.88	1.13	0.10	1.73	0.03	0.50	0.11	0.07	0.01
fat		1.00	0.16	1.92	0.38	1.89	0.13	1.29	0.04	0.11	0.08
thyroid		3.59	0.46	3.10	0.58	1.92	0.24	1.27	0.33	0.41	0.04
muscle		2.48	0.44	17.41	25.71	0.88	0.04	0.47	0.07	0.06	0.05
skin		1.25	0.03	1.23	0.99	1.51	0.04	0.66	0.10	0.08	0.00
blood		1.78	0.18	1.10	0.16	1.50	0.02	0.70	0.15	0.09	0.01
tail		12.72	8.59	6.80	3.78	2.72	0.91	3.08	0.64	1.30	0.24
stomach		3.14	0.22	3.52	0.06	1.91	0.45	1.89	0.70	0.71	0.13
testicle		1.21	0.45	1.79	0.17	1.09	0.04	0.58	0.10	0.08	0.00
intestine		1.78	0.33	2.44	0.29	6.62	0.87	8.88	1.22	10.54	3.63
pancreas		3.58	0.26	4.30	0.28	1.55	0.25	0.75	0.09	0.12	0.01
adrenals		6.60	1.76	10.38	6.50	2.77	1.44	1.55	0.61	0.40	0.25

126

Autoradiography

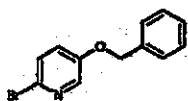
Fig. 4 shows the autoradiographical analysis of binding of example 12c to cryosections from
5 cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and controls without A β plaques (HC/FTD)
(healthy control/ frontotemporal dementia). Specific binding in plaque-rich regions of AD
samples is indicated by arrows.

10 IC50 values of selected compounds

Fig. 5 shows IC₅₀ values in [nM] of selected compounds measured in a competition assay
using brain homogenate from AD patients.

Example 14

a) 5-Benzyloxy-2-bromo-pyridine



5

To a solution of 10.0 g (57.47 mmol) of 2-bromo-5-hydroxypyridine in 400 mL DMF was added 14.75 g (86.21 mmol) of benzyl bromide and 23.82 g (172.4 mmol) of potassium carbonate. The mixture was stirred for 6 h at 60°C and overnight at room temperature. The suspension was filtered off and after evaporation of the solvent the residue was chromatographed on silica gel using a dichloromethane/methanol gradient.

10

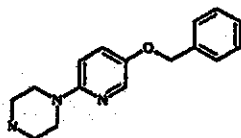
Yield: 14.82 g (96.7 %).

MS (ESIpos): m/z = 264, 266 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM- d): δ [ppm] = 5.10 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 6H), 8.14 (d, 1H).

15

b) 1-(5-Benzyloxy-pyridin-2-yl)-piperazine



20

All glassware was dried at 100°C. To a solution of 5.27 g (61.22 mmol) of piperazine in 180 mL toluene was added 561 mg (0.61 mmol) of tris(dibenzylidene acetone) dipalladium(0) and 520 mg (0.83 mmol) of BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl). Then, a solution of 14.7 g (55.66 mmol) of 5-benzyloxy-2-bromo-pyridine (example 14a) in THF was added followed by a suspension of 8.02 g (83.48 mmol) of sodium *t*-butylate in THF.

25

The reaction mixture was refluxed for 6 h and stirred at room temperature overnight. After evaporation of the solvents the residue was chromatographed on silica gel using a dichloromethane/methanol gradient.

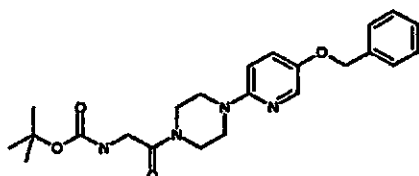
Yield: 7.12 g (47.0 %).

30

MS (ESIpos): m/z = 270 $[M+H]^+$

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 2.97 - 3.07 (m, 4H), 3.36 - 3.46 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 6.63 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.29 - 7.48 (m, 5H), 8.00 (d, 1H).

5 c) tert-butyl (2-(4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)carbamate



To a solution of 4.63 g (26.43 mmol) *t*-Butoxycarbonyl-glycine (Aldrich) in 500 mL THF and 5 mL triethyl amine (35.87 mmol) at -15°C, 3.43 mL (26.43 mmol) isobutyl chloroformate were added dropwise and the solution was maintained at this temperature for another 15 min.

10 Then, 7.12 g of 1-(5-Benzyloxy-pyridin-2-yl)-piperazine (**14b**) and 18 mL triethyl amine (129 mmol) in 200 mL THF/dichloromethane (1:1) were added slowly to this cold solution, the temperature was kept below -10°C for another 15 min and was then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate. This solution was washed successively with aqueous sodium carbonate,

15 water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally dried over magnesium sulfate and then evaporated. This residue was chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

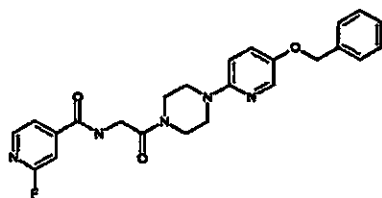
Yield: 8.04 g (70.6 %).

20 MS (ESIpos): $m/z = 427$ [M+H]⁺

¹H-NMR (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 1.46 (s, 9H), 3.36 - 3.45 (m, 2H), 3.51 (br. s., 4H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 4.02 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.53 (br. s., 1H), 6.65 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 5H), 8.00 (d, 1H).

25

d) N-(2-(4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl)-2-oxoethyl)-2-fluoropyridine-4-carboxamide



8.0 g (18.76 mmol) of tert-butyl (2-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl) carbamate (**14c**) were suspended in 160 mL 2N HCl in diethyl ether and stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered off and washed with ether and dried at 40°C *in vacuo*.

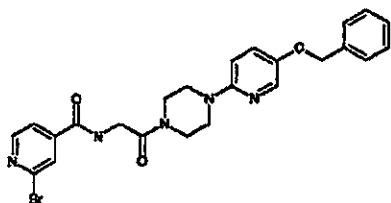
- 5 Yield: 7.4 g (quantitative). The product was used in the next step without further purification.
MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

To a solution of 177 mg (1.25 mmol) of 2-fluoropyridine-4-carboxylic acid (Aldrich) and 501 mg (1.38 mmol) of hydrochloride prepared above in 40 mL DMF were added 784 mg (1.5 mmol) PyBOP and 0.80 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture was
10 stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue was chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.
Yield: 315 mg (50.2 %).

MS (ESIpos): $m/z = 449 [M+H]^+$

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.37 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 2H), 3.52 - 3.66 (m, 4H), 4.22 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.27 - 7.47 (m, 6H), 7.53 (s, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.01 (t, 1H).

- 20 e) N-(2-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-bromopyridine-4-carboxamide



- 8.0 g (18.76 mmol) of tert-butyl (2-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl) carbamate (**14c**) were suspended in 160 mL 2N HCl in diethyl ether and stirred overnight at
25 room temperature. The precipitate was filtered off and washed with ether and dried at 40°C *in vacuo*.

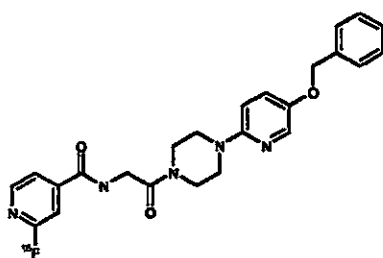
Yield: 7.4 g (quantitative). The product was used in the next step without further purification.
MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

- To a solution of 1.01 g (5.01 mmol) of 2-bromopyridine-4-carboxylic acid (Aldrich) and 2.0 g (5.51 mmol) of hydrochloride prepared above in 160 mL DMF were added 3.13 g (6.0 mmol) PyBOP and 2.75 mL N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture was stirred
30 overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue was chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient.
Yield: 739 mg (27.7 %).

MS (ESIpos): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.72 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 3.51 - 3.64 (m, 4H), 4.21 (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.25 - 7.48 (m, 6H), 7.81 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.06 (s, 1H).

f) [^{18}F]-N-(2-{4-[5-(benzyloxy)pyridin-2-yl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl)-2-fluoropyridine-4-carboxamide



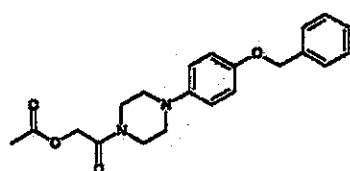
Aqueous [^{18}F]Fluoride 38.7GBq was trapped on a QMA cartridge (Waters) and eluted with 2mL of a TBAOH solution (1.5mL MeCN, 0.3 mL H_2O + 8 μL TBAOH sol. (40%)) into the reactor. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen.

Anhydrous MeCN (1 mL) was added and evaporated as before. A solution of precursor 14e (5 mg) in 500 μL anhydrous DMSO was added. After heating at 180 °C for 20 min the crude reaction mixture was diluted with 4 mL water/MeCN (50:50) and purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocratic, 25% acetonitrile in water with 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 mL/min; t_R ~22 min. The collected HPLC fraction was diluted with 40mL water and immobilized on a Sep-Pak plus short tC18 cartridge (Waters), which was washed with 5mL water and eluted with 1mL ethanol to deliver the 3.5 GBq of the F-18 labeled product (15.5 % rc. yield, corrected for decay; >96% HPLC) in 1000 μL EtOH in a overall synthesis time of ~80 min. The desired F-18 labeled product 14f (t_R =3.2 min) was analyzed using analytical HPLC: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; solvent gradient: start 5 % acetonitrile – 95 % acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid in 7 min., flow: 2mL/min and confirmed by co-injection with the corresponding non-radioactive F-19 fluoro-standard 14d on the analytical HPLC (t_R =3.1 min).

HPLC analysis is shown in Fig. 6 A and Fig. 6 B.

Example 15**a) 2-{4-[4-(Benzyloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl acetate**

5



To a solution of 1.42 g (12 mmol) acetoxyacetic acid (Aldrich) in 300 mL THF and 7.5 mL triethyl amine (54.3 mmol) at -15°C , 1.73 mL (13.23 mmol) isobutyl chloroformate were added dropwise and the solution was maintained at this temperature for another 15 min.

10 Then, 3.23 g (12 mmol) of 1-(4-benzyloxyphenyl)-piperazine (**3c**) and 1.74 mL triethyl amine (12.5 mmol) in 240 mL THF/dichloromethane (1:1) were added slowly to this cold solution, the temperature was kept below -10°C for another 15 min and was then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate. This solution was washed successively with aqueous sodium carbonate, water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally

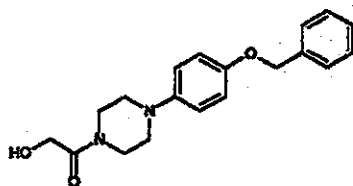
15 dried over magnesium sulfate and then evaporated. This residue was chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

Yield: 1.12 g (25.2 %).

20 MS (ESIpos): $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H), 3.02 - 3.14 (m, 4H), 3.55 (br. s., 2H), 3.78 (br. s., 2H), 4.78 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.83 - 7.00 (m, 4H), 7.29 - 7.48 (m, 5H).

25 **b) 1-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-ethanone**



246 mg (0.67 mmol) of the acetate **15a** were solved in 40 mL of ethanol and cooled to 0°C . After addition of 2.1 mL 3N NaOH the solution was stirred for 1 h, glacial acetic acid was added until the pH was below pH 7 and the solvents were evaporated. The raw product was

30 crystallized from ethanol.

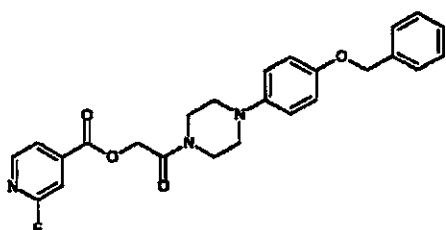
Yield: 116 mg (52.7 %).

51

MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CHLOROFORM- d): δ [ppm]= 3.01 - 3.14 (m, 4H), 3.37 - 3.49 (m, 2H), 3.63 (t, 1H), 3.78 - 3.88 (m, 2H), 4.22 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.83 - 7.00 (m, 4H), 7.29 - 7.49 (m, 5H).

c) 2-{4-[4-(benzyloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl 2-fluoropyridine-4-carboxylate



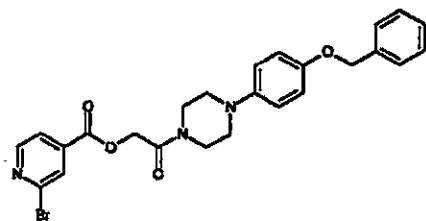
- 10 To a solution of 28.2 mg (0.2 mmol) 2-fluoropyridine-4-carboxylic acid (Aldrich) in 5 mL THF and 29 μL (microliter) triethyl amine (0.2 mmol) at -15°C , 31.6 μL (0.22 mmol) isobutyl chloroformate were added dropwise and the solution was maintained at this temperature for another 15 min. Then, 65.28 mg (0.2 mmol) of 1-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-ethanone (**15b**) and 125 μL triethyl amine (0.9 mmol) in 5 mL THF/dichloromethane
- 15 (1:1) were added slowly to this cold solution, the temperature was kept below -10°C for another 15 min and was then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate. This solution was washed successively with aqueous sodium carbonate, water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally dried over magnesium sulfate and then
- 20 evaporated. This residue was chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

Yield: 30 mg (33.4 %).

MS (ESIpos): $m/z = 450 [M+H]^+$

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d): δ [ppm]= 3.03 - 3.18 (m, 4H), 3.61 (br. s., 2H), 3.81 (br. s., 2H), 5.06 (d, 4H), 6.87 - 6.99 (m, 4H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.55 - 7.62 (m, 1H), 7.83 (dt, 1H), 8.40 (d, 1H).

- 30 d) 2-{4-[4-(Benzyloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl 2-bromopyridine-4-carboxylate



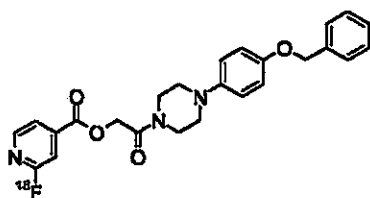
To a solution of 185.7 mg (0.92 mmol) 2-bromopyridine-4-carboxylic acid (Aldrich) in 25 mL THF and 0.2 mL triethyl amine (1.44 mmol) at -15°C , 132.3 μL (1.01 mmol) isobutyl chloroformate were added dropwise and the solution was maintained at this temperature for another 15 min. Then, 300 mg (0.92 mmol) of 1-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-ethanone (**15b**) and 0.6 mL triethyl amine (4.3 mmol) in 24 mL THF/dichloromethane (1:1) were added slowly to this cold solution, the temperature was kept below -10°C for another 15 min and was then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate. This solution was washed successively with aqueous sodium carbonate, water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally dried over magnesium sulfate and then evaporated. This residue was chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

Yield: 145 mg (30.6 %).

MS (ESIpos): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM-d): δ [ppm]= 3.11 (d, 4H), 3.60 (br. s., 2H), 3.80 (br. s., 2H), 5.05 (d, 4H), 6.86 - 6.99 (m, 4H), 7.29 - 7.48 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.56 (d, 1H).

e) [^{18}F]-2-{4-[4-(benzyloxy)phenyl]piperazin-1-yl}-2-oxoethyl 2-fluoropyridine-4-carboxylate

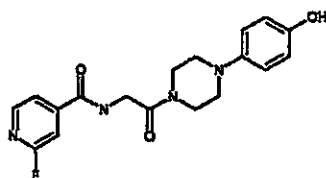


Aqueous [^{18}F]Fluoride 19 GBq was trapped on a QMA cartridge (Waters) and eluted with 2mL of a TBAOH solution (1.5mL MeCN, 0.3 mL H_2O + 8 μL TBAOH sol. (40%)) into the reactor. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 mL) was added and evaporated as before. A solution of precursor **15d** (5 mg) in 500 μL anhydrous DMSO was added. After heating at 180°C for 20 min the crude

62

reaction mixture was diluted with 4 mL water/MeCN (50:50) and purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocratic, 40% acetonitrile in water with 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 mL/min; t_R ~24 min. The collected HPLC fraction was diluted with 40mL water and immobilized on a Sep-Pak plus short tC18 cartridge (Waters), which was washed with 5mL water and eluted with 1mL ethanol to deliver the 0.2 GBq of the F-18 labeled product **15e** (2 % rc. yield, corrected for decay; >98% HPLC) in 1000 μ L EtOH in a overall synthesis time of ~80 min. The desired F-18 labeled product **15e** (t_R =4.3 min) was analyzed using analytical HPLC: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; solvent gradient: start 5 % acetonitrile – 95 % acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid in 7 min., flow: 2mL/min and confirmed by co-injection with the corresponding non-radioactive F-19 fluoro-standard **15c** on the analytical HPLC (t_R =4.2 min).

HPLC analyses are shown in Fig. 7 A and Fig. 7 B.

Example 16**a) 2-Fluoro-N-{2-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}pyridine-4-carboxamide**

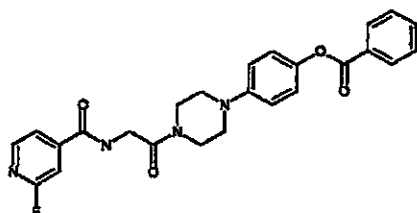
5

To a solution of 280 mg (0.62 mmol) of N-{2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-2-fluoro-isonicotinamide (**11b**) in 70 mL of methanol was added 100 mg of palladium on activated carbon (10%) and the suspension was stirred under hydrogen atmosphere overnight at room temperature. It was then filtered off from the catalyst and the solution was evaporated *in vacuo*. The product was used in the next step without further purification.

10

Yield: 175 mg (54.8%).

MS (ESIpos): $m/z = 359 [M+H]^+$

15 b) 4-(4-{N-[(2-fluoropyridin-4-yl)carbonyl]glycyl}piperazin-1-yl)phenyl benzoate

To a solution of 57.9 mg (0.47 mmol) benzoic acid in 10 mL THF and 90 μ L (0.65 mmol) triethyl amine at -15°C , 62.06 μ L (0.47 mmol) isobutyl chloroformate were added dropwise and the solution was maintained at this temperature for another 15 min. Then, 170 mg (0.47 mmol) of example **16a**, prepared above, and 0.4 mL triethyl amine (2.87 mmol) in 20 mL THF/dichloromethane (1:1) were added slowly to this cold solution, the temperature was kept below -10°C for another 15 min and was then allowed to reach room temperature. After stirring overnight the solvent was evaporated and the residue was taken up in ethyl acetate. This solution was washed successively with aqueous sodium carbonate, water, 1 M aqueous HCl solution, saturated aqueous sodium chloride solution, finally dried over magnesium sulfate and then evaporated. This residue was chromatographed on silica gel using a hexane/ethyl acetate gradient.

20

25

Yield: 23 mg (9.5 %).

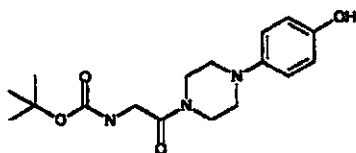
3

MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 3.15 (br. s., 2H), 3.22 (br. s., 2H), 3.66 (br. s., 4H), 4.24 (d, 2H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.50 - 7.66 (m, 3H), 7.68 - 7.82 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 9.03 (t, 1H).

5

c) tert-butyl {2-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}carbamate



10

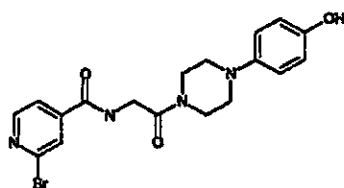
To a solution of 2.5 g (5.88 mmol) of {2-[4-(4-Benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-oxo-ethyl}-carbamic acid tert-butyl ester (10a) in 100 mL of methanol was added 1 g of palladium on activated carbon (10%) and the suspension was stirred under hydrogen atmosphere overnight at room temperature. It was then filtered off from the catalyst and the solution was evaporated *in vacuo*. The product was used in the next step without further purification.

Yield: 1.92 g (95.9%).

15

MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$

d) 2-Bromo-N-{2-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}pyridine-4-carboxamide



20

1.8 g (5.37 mmol) of tert-butyl {2-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}carbamate (16c) were suspended in 60 mL 2N HCl in diethyl ether and stirred overnight at room temperature. The precipitate was filtered off and washed with ether and dried at 40°C *in vacuo*.

Yield: 1.8 g (quantitative). The product was used in the next step without further purification.

25

To a solution of 338 mg (1.67 mmol) of 2-bromo-4-pyridinecarboxylic acid (Alfa) and 500 mg (1.84 mmol) of the hydrochloride prepared above in 60 mL DMF were added 1.045 g (2 mmol) PyBOP and 2.86 mL (16.73 mmol) of N-ethyl-N,N-diisopropylamine and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. After evaporation of the solvent the residue was chromatographed on silica gel using an ethyl acetate/ethanol gradient. The product

30

containing fractions were collected and recrystallized from ethyl acetate.

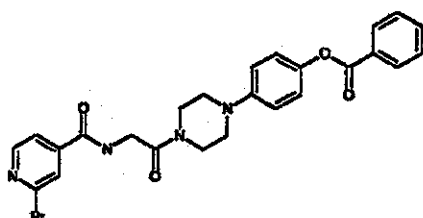
Yield: 284 mg (40.5 %).

MS (ESIpos): $m/z = 419, 421 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, METHANOL- d_4): δ [ppm]= 1.49 (dt, 4H), 2.17 (dt, 4H), 2.76 (s, 2H), 5.11 - 5.22 (m, 2H), 5.29 - 5.40 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H), 6.43 - 6.50 (m, 1H), 6.89 - 6.98 (m, 1H).

5

e) 4-(4-{N-[(2-bromopyridin-4-yl)carbonyl]glycyl}piperazin-1-yl)phenyl benzoate



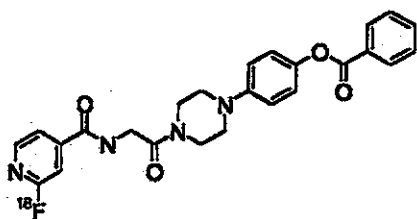
To a solution of 218 mg (0.52 mmol) of 2-Bromo-N-{2-[4-(4-hydroxyphenyl)piperazin-1-yl]-2-oxoethyl}pyridine-4-carboxamide (**16d**) in 45 mL DMF were added 214.56 mg (1.04 mmol) of 1.3-dicyclohexyl carbodiimide and 20 mg of 4-dimethyl aminopyridine (DMAP) and stirred for 40 min at room temperature. Then, 127 mg (1.04 mmol) of benzoic acid were added and the reaction mixture was stirred for 3d at this temperature. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel using a ethyl acetate / ethanol gradient.

Yield: 222 mg (81.6 %).

MS (ESIpos): $m/z = 523, 525 [M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3.25 (br. s., 4H), 3.65 (br. s., 4H), 4.23 (d, 2H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.53 - 7.65 (m, 2H), 7.67 - 7.77 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.99 - 8.06 (m, 1H), 8.06 - 8.17 (m, 2H), 8.55 (d, 1H), 9.05 (t, 1H).

f) [^{18}F]-4-(4-{N-[(2-fluoropyridin-4-yl)carbonyl]glycyl}piperazin-1-yl)phenyl benzoate



25

Aqueous [^{18}F]Fluoride 1 GBq was trapped on a QMA cartridge (Waters) and eluted with 2mL of a TBAOH solution (1.5mL MeCN, 0.3 mL H_2O + 8 μL TBAOH sol. (40%)) into the reactor. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 min under a stream of nitrogen. Anhy-

SA

drous MeCN (1 mL) was added and evaporated as before. A solution of precursor **16e** (5 mg) in 500 µl anhydrous DMSO was added. After heating at 180 °C for 20 min the crude reaction mixture was analyzed using analytical HPLC: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; solvent gradient: start 5 % acetonitrile – 95 % acetonitrile in 0.1% trifluoroacetic acid in 7 min., flow: 2mL/min and confirmed by co-injection with the corresponding non-radioactive F-19 fluorostandard **15c** on the analytical HPLC (t_R = 3.7 min). The crude product may be purified by preparative HPLC: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocratic, 35% acetonitrile in water with 0.1% trifluoroacetic acid, flow: 4 mL/min.

Example 17: Biological data

5 Biological data of compounds of examples 14 and 15 were obtained as described in example 13.

Fig. 8 shows the autoradiographical analysis of binding of 14f to cryosections from cortex of Alzheimer's disease patients (AD) and healthy controls (HC). Specific binding in plaque-rich regions of AD samples is indicated by arrows.

10

Fig. 9 shows shows IC₅₀ values in [nM] of selected compounds measured in a competition assay using brain homogenate from AD patients.

55

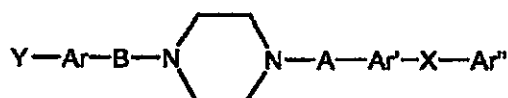
Organ distribution of F-18 signal of 14f in mice

%ID/g timepoint	2 min		6 min		30 min		60 min		240 min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
spleen	1.67	0.03	2.25	0.13	0.76	0.16	0.12	0.01	0.04	0.01
liver	8.19	1.28	13.48	0.36	5.20	1.26	1.87	0.27	0.90	0.39
kidneys	7.60	0.53	8.59	0.50	7.94	0.86	2.86	1.11	0.79	0.62
lung	3.63	0.23	3.93	0.14	1.27	0.10	0.42	0.15	0.12	0.04
femur	1.44	0.07	1.38	0.09	0.55	0.04	0.24	0.10	0.13	0.06
heart	3.67	0.13	3.81	0.21	0.93	0.08	0.20	0.03	0.06	0.01
brain	3.87	0.07	3.14	0.43	0.52	0.07	0.13	0.01	0.02	0.00
fat	1.05	0.08	2.17	1.42	1.02	0.38	0.59	0.78	0.02	0.01
thyroid	3.00	0.81	2.94	0.29	0.94	0.22	0.30	0.01	0.16	0.10
muscle	1.94	0.25	2.14	0.12	0.62	0.05	0.26	0.15	0.03	0.01
skin	1.12	0.05	1.84	0.06	1.17	0.17	0.43	0.08	0.06	0.01
blood	2.95	0.07	2.33	0.11	0.89	0.20	0.34	0.05	0.08	0.01
tail	5.14	1.89	4.06	2.06	2.28	0.44	0.67	0.13	0.31	0.08
stomach	3.81	0.79	3.68	0.12	2.88	0.57	2.07	1.99	0.46	0.21
testicle	1.42	0.13	1.73	0.06	0.79	0.12	0.27	0.07	0.04	0.01
intestine	2.27	0.14	2.90	0.29	11.37	0.48	13.11	0.99	13.53	1.48
pancreas	4.49	0.64	4.49	0.21	1.84	0.93	0.32	0.98	0.11	0.03
adrenals	16.31	11.87	6.14	1.92	1.57	0.44	1.35	0.72	0.23	n.d.

Claims

5

1. A diagnostic composition comprising a compound of formula I



Formula I

10

or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof,
wherein

- Y is selected from the group consisting of:

15

F, Cl, Br, I, H, ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

a leaving group, tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesy-
late, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I^+ -aryl,
trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO_2 ;

20

- Ar is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring
systems;

- B is selected from the group consisting of:

25

direct bond, a branched or non-branched alkyl or alkyl chain comprised of 1-10 C-
atoms;

- A is selected from the group consisting of:

a direct bond, and CO-NH , CS-NH ;

30

- Ar' is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring sys-
tems;

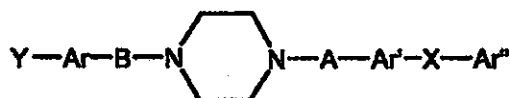
35

- X is selected from the group consisting of:
a direct bond or a substituted or non-substituted C₁-C₃ alkyl chain;

- Ar'' is selected from the group consisting of:
substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems.

2. The composition according to claim 1, wherein Y is ¹⁸F.

3. A compound of formula I



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof,
wherein

- Y is selected from the group consisting of:
F, Cl, Br, I, H, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O;

a leaving group, tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom Iodonium-aryl I⁺-aryl, trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO₂;

- Ar is selected from the group consisting of:
substituted or non-substituted mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems;

- B is selected from the group consisting of:
direct bond, a branched or non-branched alkyl or alkyl chain comprised of 1-10 C-atoms;

- A is selected from the group consisting of:
a direct bond, and CO-NH, CS-NH;

- Ar' is selected from the group consisting of:

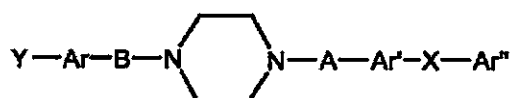
substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems;

- 5 - X is selected from the group consisting of:
a direct bond or a substituted or non-substituted C₁-C₃ alkyl chain;

- 10 - Ar'' is selected from the group consisting of:
substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems,

with the proviso that if A and/or B are direct bonds the directly bound residue Ar or Ar' is a six ring membered aromatic system.

- 15 4. A compound of formula I



Formula I

- 20 or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof,
wherein

- 25 - Y is selected from the group consisting of:
F, Cl, Br, I, H, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O;
a leaving group, tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, and nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I⁺-aryl, trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO₂;

- 30 - Ar is selected from the group consisting of:
mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents,

- B is selected from the group consisting of:

57

direct bond, a branched or non-branched alkyl or alkyl chain comprised of 1-10 C-atoms;

- A is selected from the group consisting of:

5 a direct bond, and CO-NH, CS-NH;

- Ar' is selected from the group consisting of:

10 mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems which are substituted by one or two alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents and wherein the mono-, bi- or tricyclic aromatic or heteroaromatic ring systems are further substituted by electron withdrawing groups directly bound to an aromatic C-atom;

- X is selected from the group consisting of:

15 a direct bond or a substituted or non-substituted C₁-C₃ alkyl chain;

- Ar'' is selected from the group consisting of:

substituted or non-substituted mono-, or bi-cyclic aromatic or heteroaromatic ring systems.

20 5. A compound according to claim 3 or 4, wherein

- the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' are selected from the group consisting of oxo or hydroxyl,

25 and wherein the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' are interrupted by 1 - 5 oxygen atoms, preferably the substituents are poly-ethylenglycol-moieties,

30 and wherein further the alkyl, alkylen, alkynesubstituents and/or alkoxy substituents of Ar, Ar' and Ar'' comprise C₃-C₆ cycloalkyl moieties, and wherein the optional electron withdrawing groups of Ar, Ar' and Ar'' are selected from the group consisting of -CN or CF₃,

and wherein

- B is selected from the group consisting of direct bond, CONH-CH₂CO, CO-(CH₂)₂CO, (CH₂)_nCO, O(CH₂)_nCO with n=1 to 10, (CH=CH)CO,



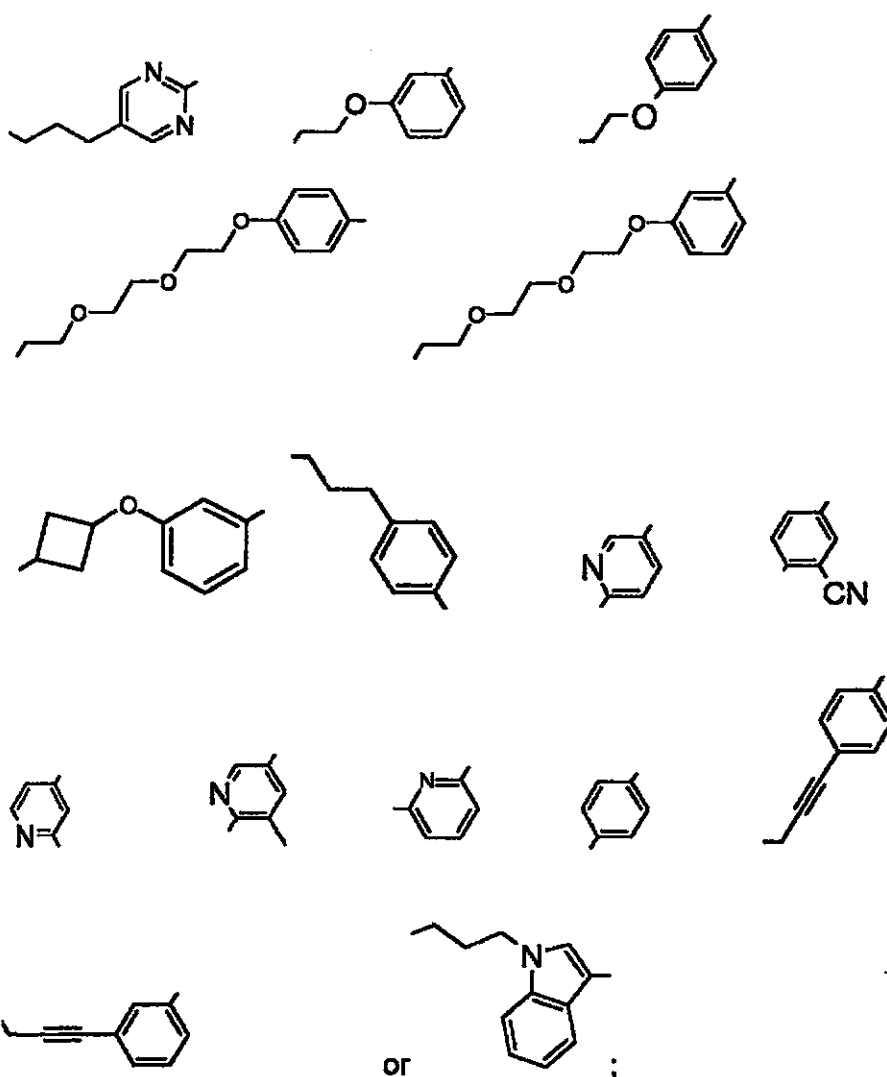
and wherein

- X is selected from the group consisting of direct bond, OCH₂, NHCO, CH₂O, CONH, NHCS, or CSNH.

5

6. A compound according to claims 3 – 5, wherein

- Ar is selected from the group consisting of propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, (CH₂CH₂O)₃phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, and alkylpyridyl,



15

20

and wherein

- Ar' is selected from the group consisting of propylpyrimidin-2-yl, ethoxyphenyl, (CH₂CH₂O)₃phenyl, alkylphenyl, alkoxyphenyl, N-alkylindolyl, phenyl, benzofuranyl, indolyl and alkylpyridyl;

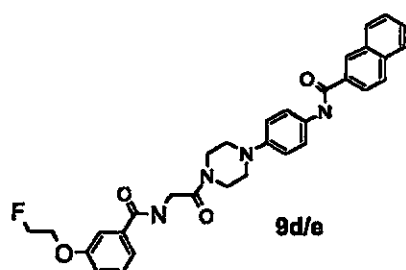
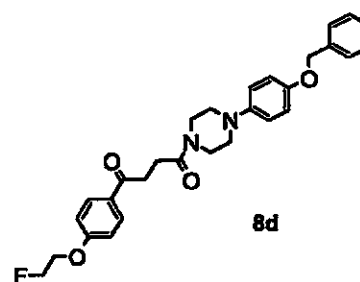
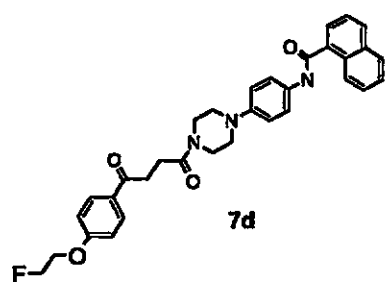
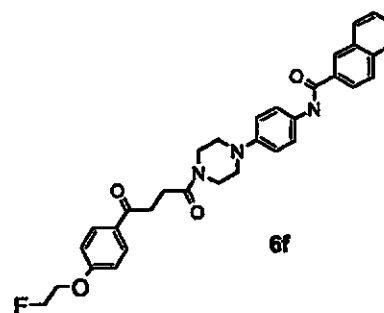
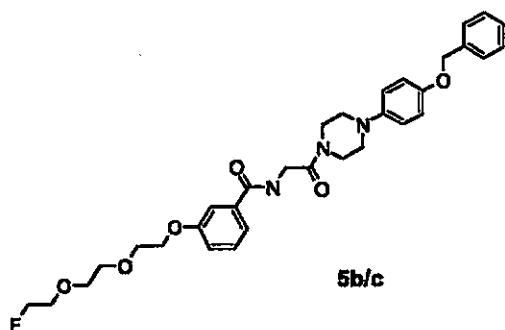
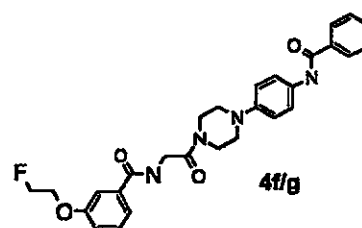
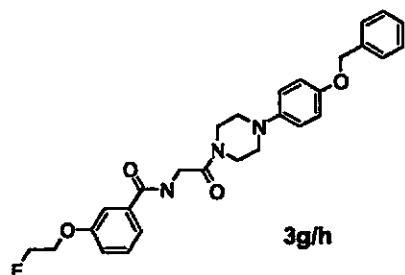
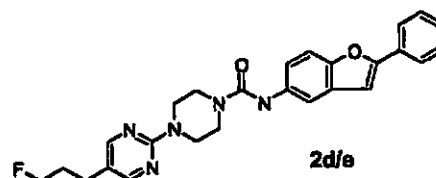
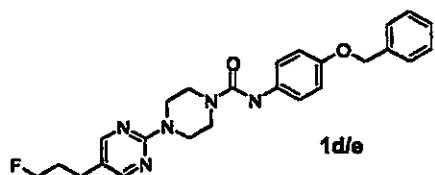
59

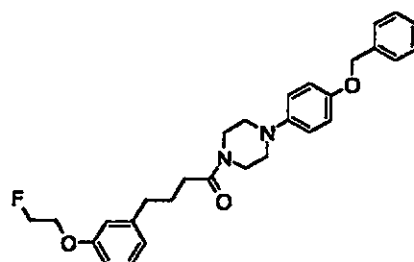
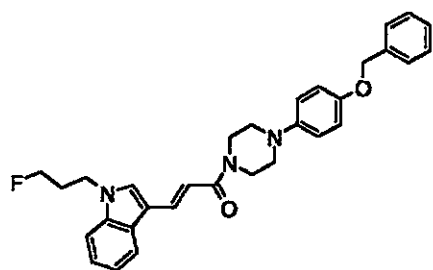
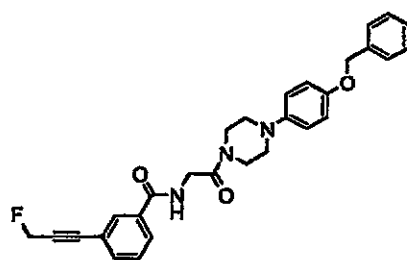
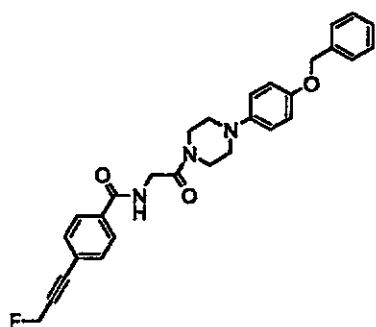
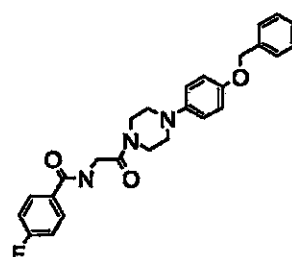
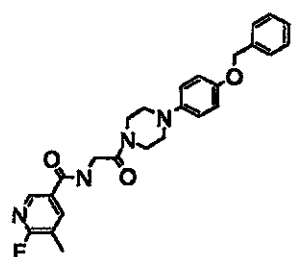
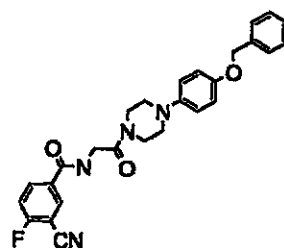
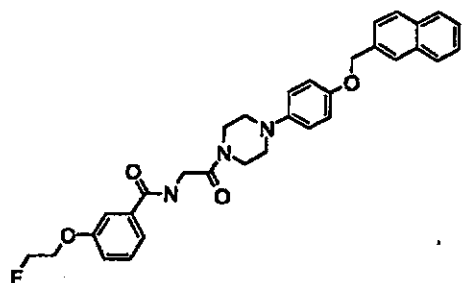
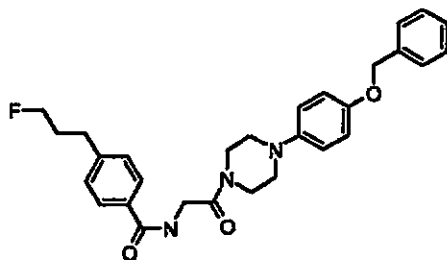
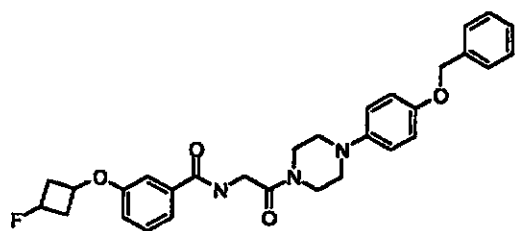
and wherein

- Ar'' is selected from the group consisting of

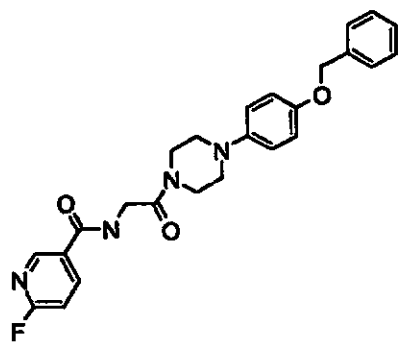
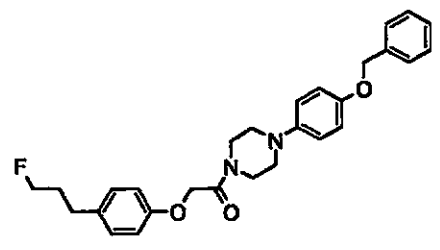
phenyl, 1-phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, and all respective heterocycles thereof.

5 7. A compound, selected from the group consisting of



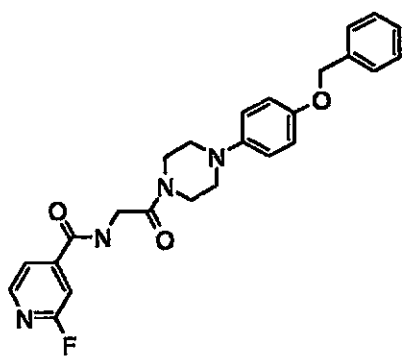


59

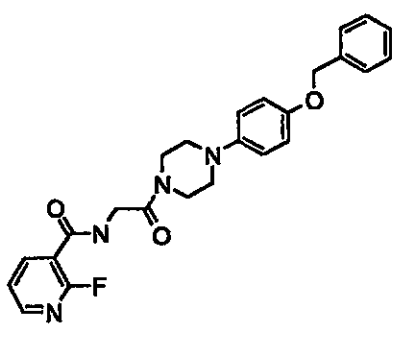


10d/e

5

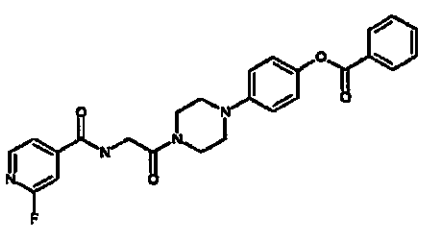
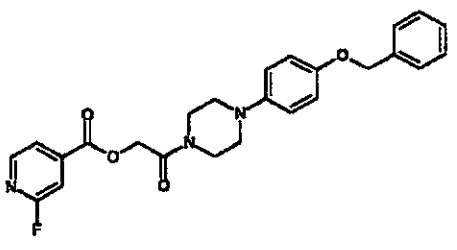
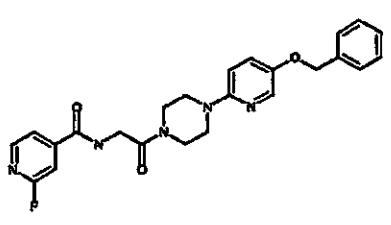


11b/c



12b/c.

10



8. A compound according to claim 7, wherein F has the meaning of ^{18}F .
9. A compound according to claim 3, 4, 5 or 6 containing a detectable label, such as a radioactive nuclide or a fluorescent label.
- 5 10. A compound according to claim 9, wherein the detectable label is ^{18}F .
11. A compound according to claims 3 – 10 as a diagnostic compound.
- 10 12. A compound according to claims 3 – 7 as a medicament.
13. A compound according to claim 8, 9, or 10 as a diagnostic compound for a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis.
- 15 14. A compound according to claim 12 as a medicament for treating a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis.
- 20 15. A method for the preparation of a fluorinated compound according to claims 3 – 10 or a compound as defined by claim 1 or 2 used in the composition of claim 1 or 2, the method comprising reacting a suitable precursor molecule with a fluorinating agent.
- 25 16. A method for treating or preventing a disorder selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, this method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to claims 3 – 7 or 12 to said mammal.
- 30 17. Use of a compound according to claims 3 – 7 or 12 in the treatment of a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, wherein a therapeutically effective amount of said compound is administered to said mammal.
- 35 18. A method for diagnosing a disease in a mammal selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis, this method comprising administering to said mammal a compound according to claim 8 to 11, or a composition according to claims 1 or 2.

60

19. The method of claim 18, this method comprising imaging of said mammal and detecting the imaging signal.

5 20. The method of claim 19, where said imaging is performed using an imaging method selected from the group consisting of PET, SPECT, MR-spectroscopy, and MR-tomography.

21. A method according to claims 18 – 20, wherein the effect of a therapy is monitored.

10

22. A method for diagnosing or therapy monitoring of a disease selected from the group consisting of Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder, or an amyloidosis in a mammal, said method comprising analyzing *in vitro* a sample of said mammal, wherein said mammal or sample has been treated with a compound according to

15

claims 3 – 11 or a composition according to claim 1 or 2.

23. The method of claim 22, wherein the sample is cerebrospinal fluid.

24. A kit comprising a compound according to claims 3 – 14 or a composition of claims 1 or 2 in a sealed vial.

20

25. A compound according claim 7, wherein F is replaced by a leaving group.

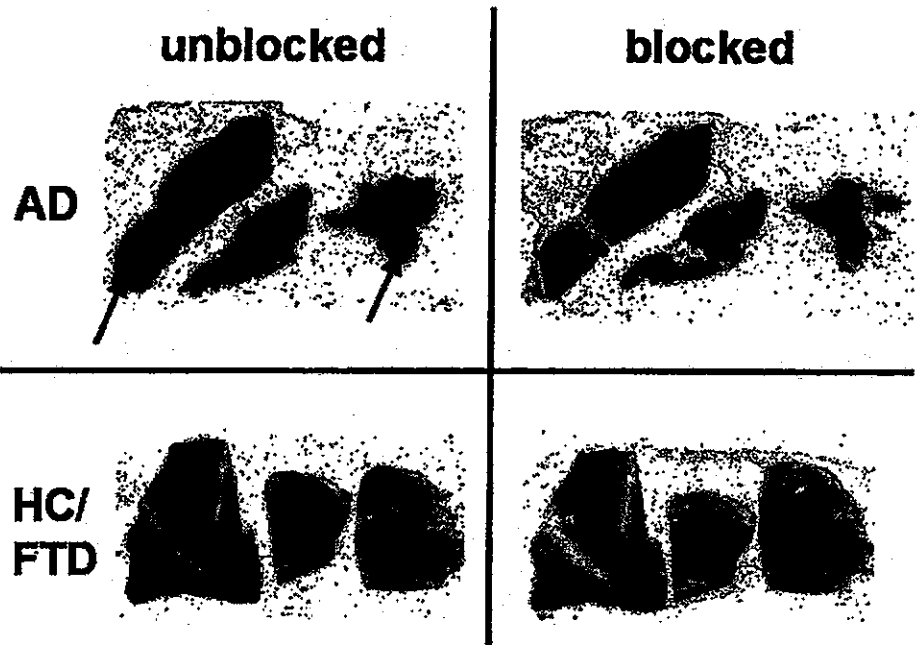
26. A compound according to claim 25, wherein the leaving group is selected from the group consisting of tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, nonaflate; and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl I⁺-aryl, trialkylammonium, trimethylammonium, and NO₂.

25

27. A method of preparing a compound according to claim 7 or 8, comprising reacting the corresponding compound of claim 25 or 26 with a fluorinating agent.

30

Figure 1



61

Figure 2

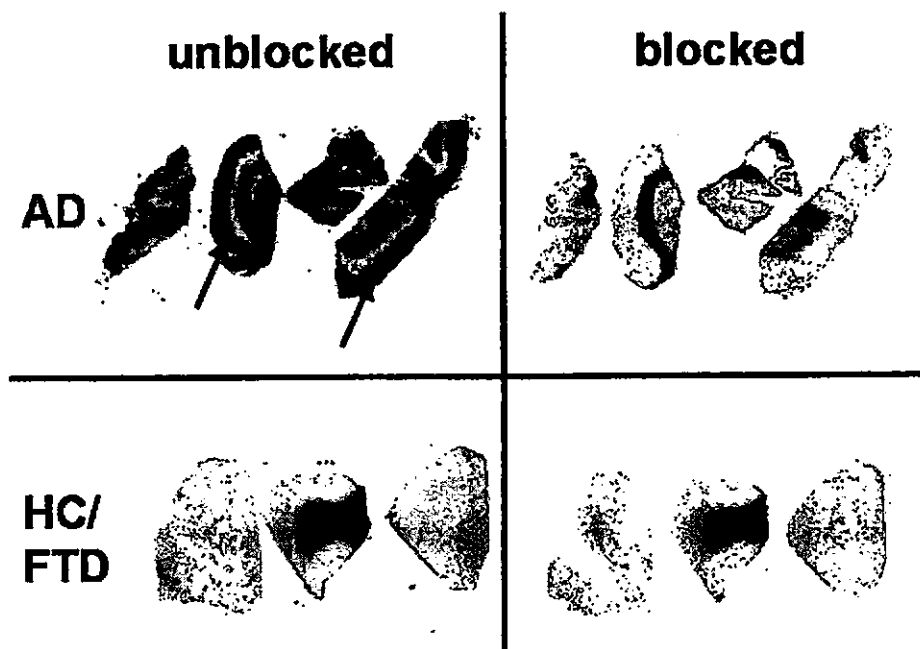
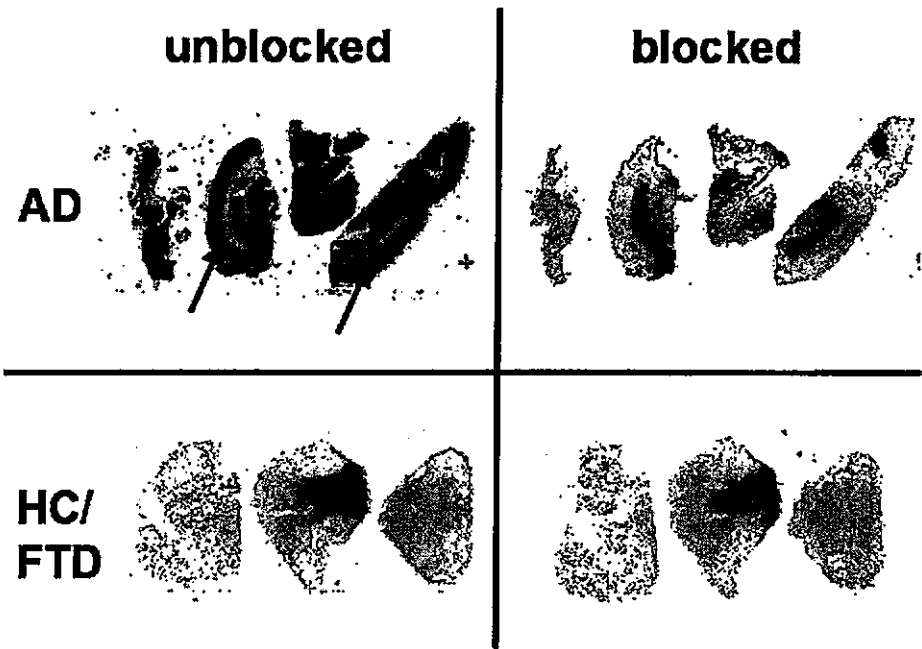


Figure 3



2

Fig. 4

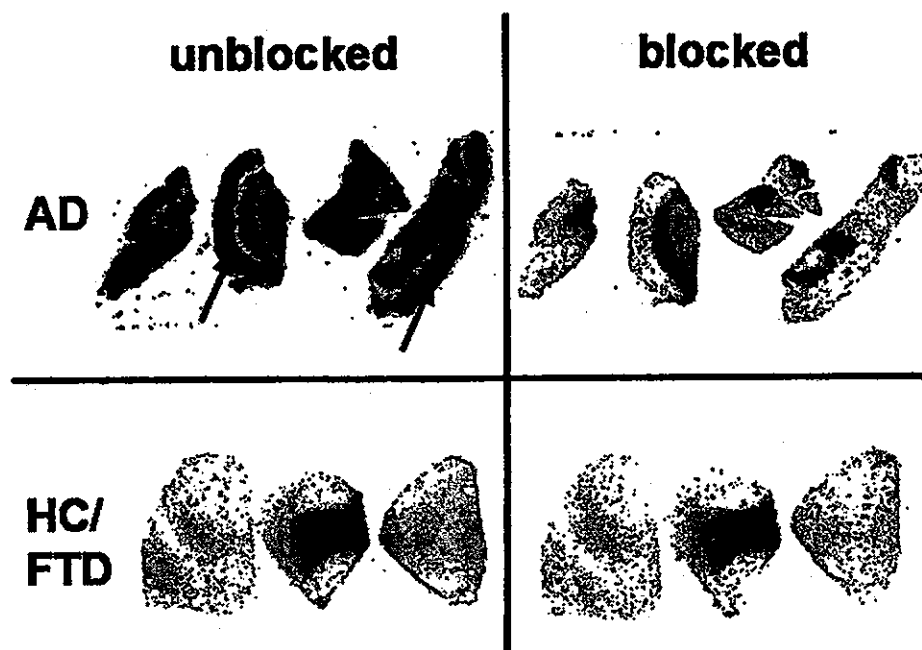


Fig. 5

5

compound	IC50 [nM]	
example <u>3g</u>	13	
example <u>10e</u>	30	10
example <u>11c</u>	3	
example <u>12c</u>	63	

4

Fig. 6 A

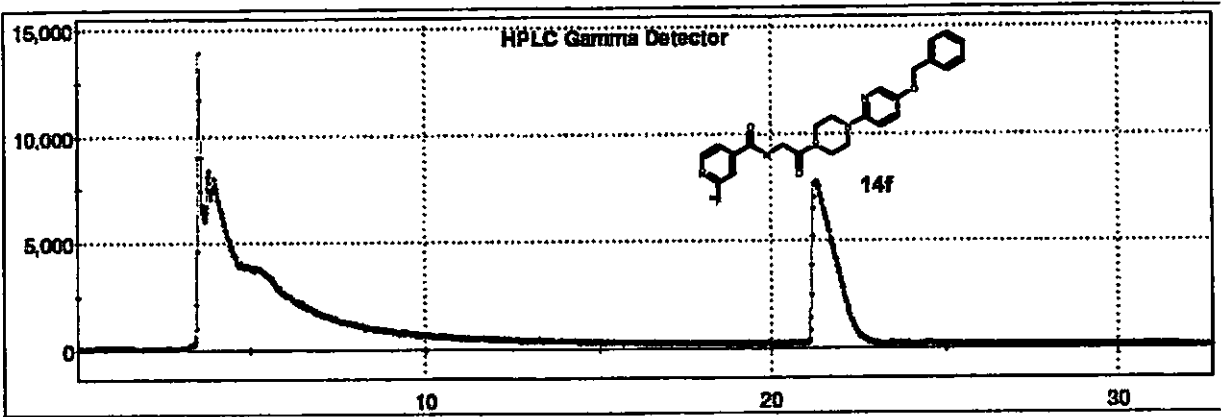
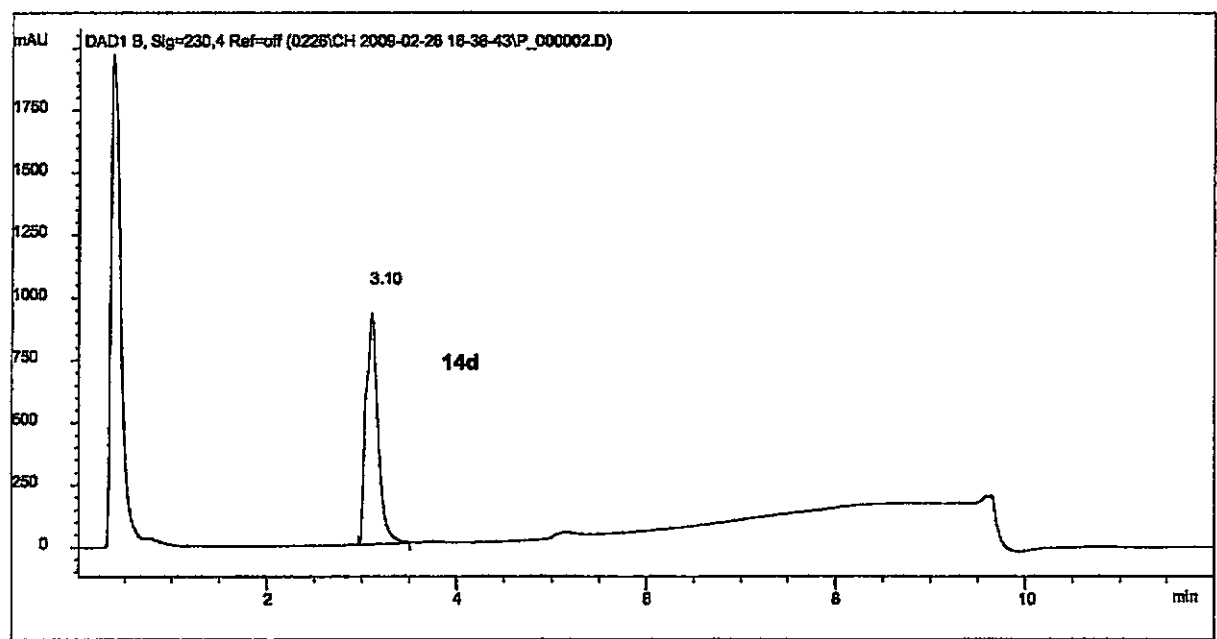
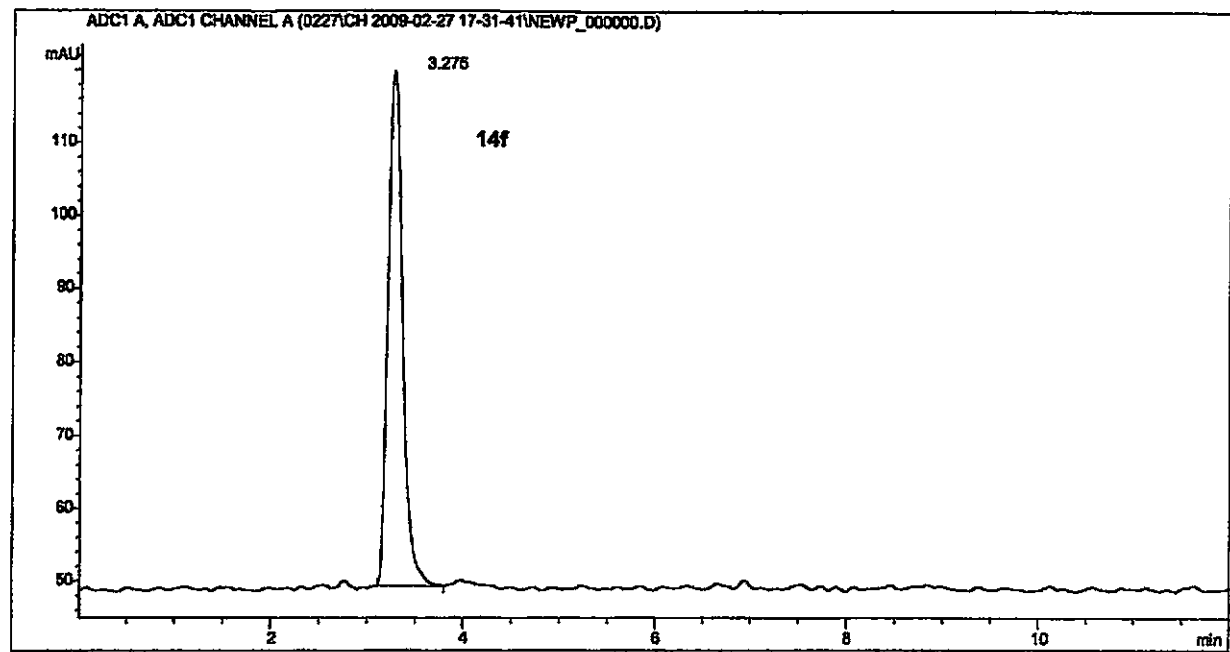


Fig. 6 B



Cg

Fig. 7 A

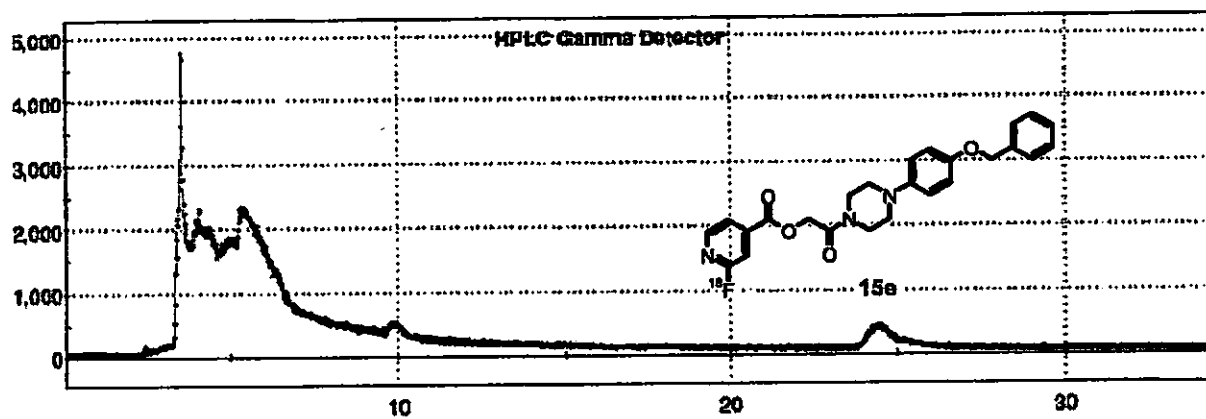
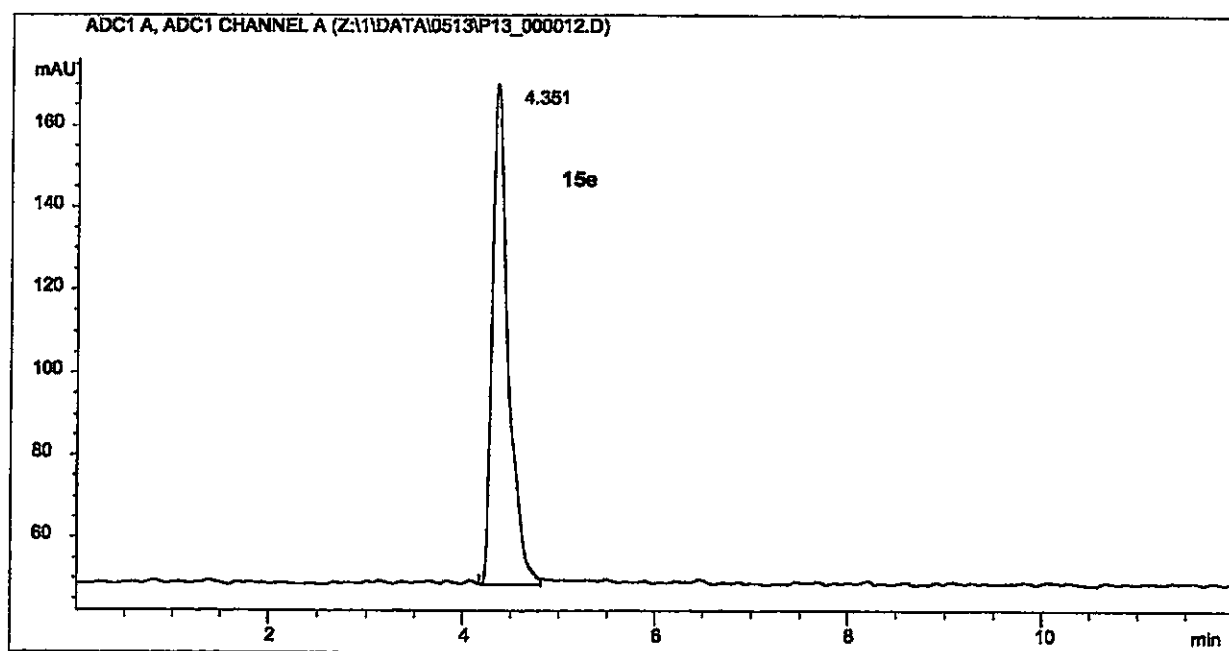
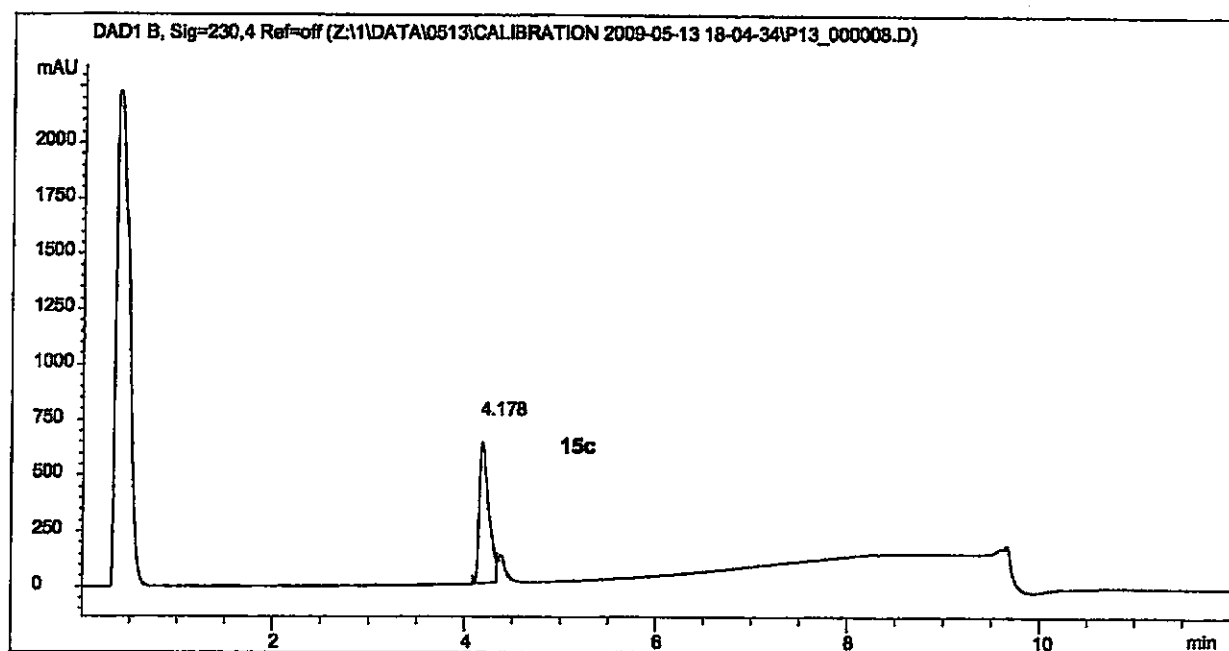


Fig. 7 B



65

Fig. 8

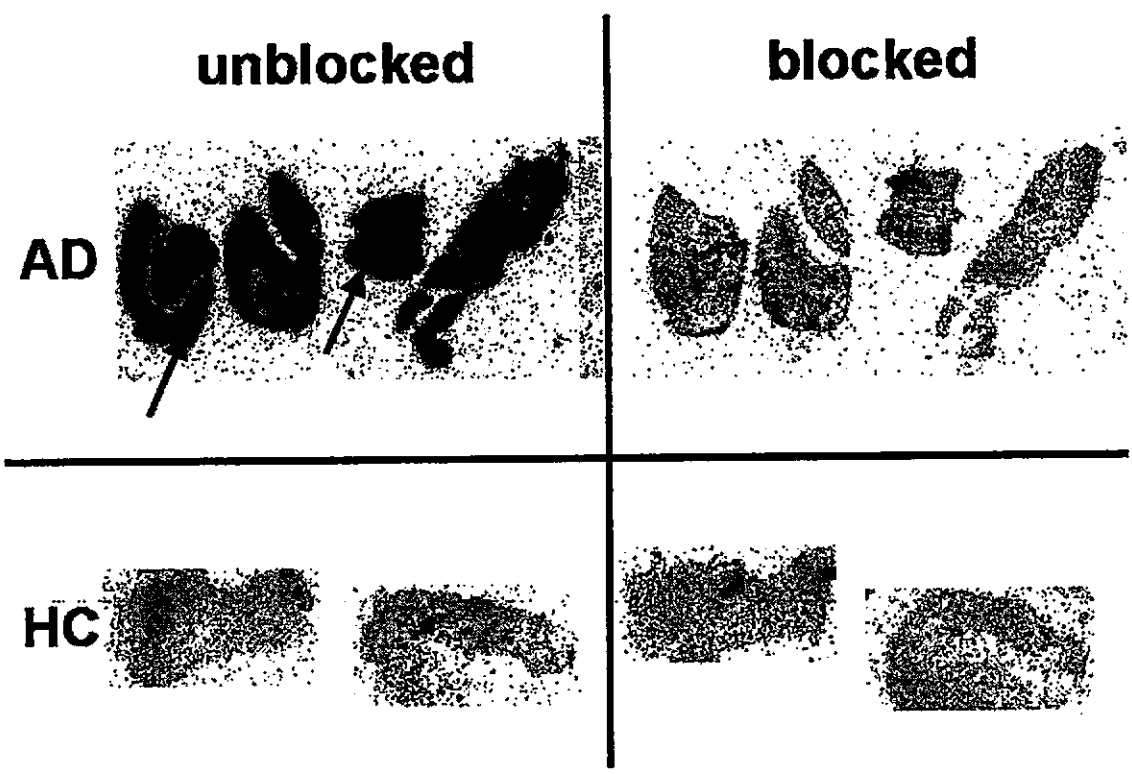


Fig. 9

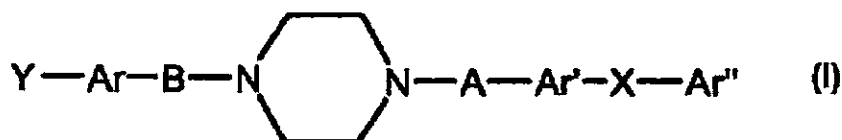
compound	IC50 [nM]
example <u>3g</u>	13
example <u>10e</u>	30
example <u>11c</u>	3
example <u>12c</u>	63
example <u>14d</u>	25
example <u>15c</u>	139
example <u>15b</u>	48

- 66
- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional :** 18 de marzo de 2010
(18.03.2010)
(10) **Número de publicación internacional:** WO 2010/028776 A1
(51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07D 209/24 (2006.01) C07D 295/185 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2009/006406
(22) **Fecha de presentación internacional:** 4 de septiembre de 2009
(04.09.2009)
(25) **Idioma de la presentación:** inglés
(26) **Idioma de la publicación:** inglés
(30) **Datos de la prioridad:**
08164279.5 12 de septiembre de 2008 (12.09.2008) 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): **SCHMITT-WILLICH,**
Heribert [DE/DE]; Waldenser Str. 30, 10551 Berlin (DE). **RÖHN, Ulrike**
[DE/DE]; Boyenstr. 42, 10115 Berlin (DE). **FRIEBE, Matthias [DE/DE];**
Räuschstr. 8, 13509 Berlin (DE). **LEHMANN, Lutz [DE/DE];**
Rottscheidter Str. 32, 42329 Wuppertal (DE). **FITZNER, Ansgar**
[DE/DE]; Unnastr. 21, 20253 Hamburg (DE). **KRAUSE, Sabine**
[DE/DE]; Heegermühler Weg 33, 13158 Berlin (DE). **BROCKSCHNEIDER, Damian**
[DE/DE]; Essenerstr. 20a, 10555 Berlin (DE). **DYRKS, Thomas [DE/DE];**
Goethestr. 17A, 10625 Berlin (DE). **THIELE, Andreas [DE/DE];**
Hörstenweg 46, 13125 Berlin (DE). **BÖMER, Ulf [DE/DE];**
Leipziger Str. 49, 16548 Glienicke (DE). **MÖNNING, Ursula [DE/DE];**
Eichendamm 5, 15569 Woltersdorf (DE). **HEINRICH, Tobias [DE/DE];**
Holwedestr. 1, 13507 Berlin (DE).
(74) **Agente:** **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT et**
al; Patents and Licensing, Müllerstr. 178, 13353 Berlin (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): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Patente

52
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) 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: DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS AMILOIDES PARA OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO



(57) Resumen: La invención se relaciona con compuestos de fórmula I, su síntesis y su uso, en particular para la detección de depósitos amiloides en un paciente.

66

**DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS AMILOIDES
PARA OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO**

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos útiles para la unión a depósitos amiloides para la obtención de imágenes y su uso en la detección o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y amiloidosis.

Antecedentes de la invención

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por la pérdida de memoria, cognición, y estabilidad del comportamiento. La AD se define patológicamente por placas seniles extracelulares que comprenden depósitos fibrilares de péptido amiloide beta ($A\beta$) y redes neurofibrilares que comprenden filamentos helicoidales en pares de tau hiperfosforilada. Los aminoácidos entre 39 y 43 que comprenden los péptidos $A\beta$ son derivados de la proteína precursora amiloide (APP) mayor. En la vía amiloidogénica, los péptidos $A\beta$ son clivados de APP por la proteólisis secuencial de secretasas β y γ . Los péptidos $A\beta$ son liberados como proteínas solubles y se pueden detectar en bajos niveles en el fluido cerebroespinal (CSF) en cerebros con envejecimiento normal. Durante el progreso de la AD, los péptidos $A\beta$ se agregan y forman depósitos amiloides en el parénquima y vasculatura del cerebro, que se pueden detectar *post mortem* como placas seniles y difusas amiloide vascular durante el examen histológico (para una revisión reciente véase: Blennow et al. Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):387-403).

La enfermedad de Alzheimer se está volviendo un gran

problema económico de salud y social en todo el mundo. Se están realizando grandes esfuerzos para desarrollar técnicas y métodos para la detección temprana y tratamiento eficaz de la enfermedad. Actualmente, el diagnóstico de AD en un entorno académico de la clínica del desorden de la memoria tiene aproximadamente entre un 85 y 90% de exactitud (Petrella JR et al. Radiology. 2003 226:315-36). Se basa en la exclusión de una variedad de enfermedades que causan síntomas similares y en el examen neurológico y psiquiátrico cuidadoso, así como en el examen neuropsicológico. Sin embargo, el examen histológico del cerebro *post mortem* aún es el único diagnóstico definitivo de esta enfermedad. Por lo tanto, se cree que la detección *in vivo* de una característica patológica de la enfermedad - la deposición de agregados amiloides en el cerebro - tiene un gran impacto en la detección temprana de AD y la diferenciación de otras demencias. Adicionalmente, la mayoría de las terapias de modificación de enfermedad que se encuentran en desarrollo tienen como objetivo disminuir la carga amiloide en el cerebro. Por lo tanto la obtención de imágenes de la carga amiloide en el cerebro puede proveer una herramienta esencial para la estratificación de los pacientes y monitoreo del tratamiento.

Adicionalmente, también se sabe que los depósitos amiloides tienen un papel en las amiloidosis, en las cuales las proteínas amiloides se depositan anormalmente en diferentes órganos y/o tejidos, provocando una enfermedad. Para una revisión reciente véase Chiti et al. Annu Rev Biochem.

69

2006;75:333-66.

Los ligandos potenciales para la visualización de agregados amiloides en el cerebro deben tener una alta afinidad por amiloide y deben cruzar la barrera hematoencefálica. Los marcadores de PET que ya han sido investigados en humanos en relación a sus patrones de unión en cerebros de pacientes con AD son [F-18]FDDNP (Shoghi-Jadid et al, Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10:24-35), [C-11]PIB (Klunk et al, Ann Neurol. 2004 55:306-319), [C-11]SB-13 (Verhoeff et al, Am J Geriatr Psychiatry 2004; 12:584-595, [F-18]Bay 94-9172 (Rowe et al. Lancet Neurol 2008, 7:129-135), [C-11]BF227 (Kudo et al, J Nucl. Med 2007; 49:554-561), y [F-18]PIB (Farrar et al Turku PET Symposium 2007, Resumen 49). Para revisiones recientes véase Lockhardt, Drug Discov Today, 2006 11:1093-1099, Henriksen et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2007, Cohen, Mol. Imaging Biol. 2007 9:204-216, Nordberg, Curr. Opin Biol. 2007, 20:398-402, Small et al., Neurology 2008 7:161-172, Nordberg, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2008, 35, S46-S50.

Además de su unión específica a los depósitos amiloides en el cerebro, los marcadores PET más promisorios muestran una acumulación no específica desventajosa, especialmente en las regiones del cerebro de materia blanca en pacientes con AD así como en HC. Generalmente, la unión no específica de fondo [background] interfiere con la calidad de la imagen y puede, por ejemplo, desmejorar la cuantificación de amiloide y el diagnóstico de etapas muy tempranas de la enfermedad.

Por consiguiente, el problema que abarca la presente in-

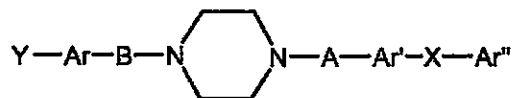
vención fue proveer compuestos adecuados para la detección de depósitos amiloides en pacientes con enfermedades relacionadas con amiloides con alta especificidad en una etapa temprana de la enfermedad.

La presente invención resuelve este problema proveyendo nuevos marcadores con alta afinidad por amiloide β y rápida eliminación de señales no específicas del cerebro.

Descripción de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos que se unen a depósitos amiloides y que tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, y por lo tanto son útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y amiloidosis en un paciente, preferiblemente en una etapa temprana de la enfermedad.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la invención se dirige a compuestos de acuerdo con la fórmula I



Fórmula I

y a sales o prodrogas aceptables farmacéuticamente del mismo,

en donde

- Y se selecciona entre el grupo que comprende:

F, Cl, Br, I, H,

marcas detectables, tales como ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

grupos salientes, tales como tosilo, brosilo, nosilo, trifla-

to, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de aril-iodonio, aril-I⁺, trialquilamonio, preferiblemente trimetilamonio, y NO₂;

Ar se selecciona entre el grupo que comprende:

sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos, opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o sustituyentes alcoxi;

en donde los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi están opcionalmente sustituidos, en donde el sustituyente se selecciona preferiblemente entre oxo o hidroxilo,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi se pueden interrumpir con 1 - 5 átomos de oxígeno, grupos -SO- o -SO₂-, preferiblemente los sustituyentes son unidades de polietilenglicol,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi pueden comprender unidades de C₃-C₆ cicloalquilo,

y en donde los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos se pueden sustituir adicionalmente con grupos demandantes de electrones directamente unidos a un átomo de C aromático,

en donde son grupos demandantes de electrones preferidos -CN o -CF₃;

Ar se selecciona preferiblemente entre el grupo que comprende: fenilo, 2, 3, o 4 piridilo, pirimidilo, pirazilo, propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, (CH₂CH₂O)₃fenilo, alquilfenilo,

Chemical structures of various organic compounds, including pyrimidines, ethers, alkenes, and nitriles.

enlace directo, una cadena alquilo o alquileno ramificada o no ramificada que comprende 1-10 átomos de C en donde la cadena alquileno puede comprender 1 o 2 uniones no saturadas, y en donde la cadena alquilo o alquileno se interrumpe opcionalmente con N, S, SO, SO₂ o O,

Preferiblemente, B se selecciona entre el grupo que comprende enlace directo, $\text{CONH-CH}_2\text{CO}$, $\text{CO-(CH}_2)_2\text{CO}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{CO}$ con $n=1$ a 10 , y $(\text{CH=CH})\text{CO}$,

y es aún más preferiblemente



- A se selecciona entre el grupo que comprende:

a enlace directo, y CO-NH, CS-NH;

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende:

un sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bi-cíclico, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi,

en donde los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi están opcionalmente sustituidos, en donde el sustituyente se selecciona preferiblemente entre oxo o hidroxilo,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi se pueden interrumpir con 1 - 5 átomos de oxígeno, preferiblemente los sustituyentes son unidades de polietilenglicol,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi pueden comprender unidades de C₃-C₆ cicloalquilo;

Ar' se selecciona preferiblemente entre el grupo que comprende: fenilo, 2, 3, o 4 piridilo, pirimidilo, pirazilo, propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, (CH₂CH₂O)₃fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, N-alquilindolilo, fenilo, benzofuranilo, indolilo y alquilpiridilo,

Más preferiblemente, Ar' se selecciona entre el grupo que comprende

fenilo, benzofuranilo, y indolilo,

y es aun más preferiblemente



Ar' es más preferiblemente fenilo;

X se selecciona entre el grupo que comprende:

un enlace directo o

una cadena C₁-C₃ alquilo, opcionalmente sustituida con 1 o 2 sustituyentes que son preferiblemente pero no se limitan a oxo o tio,

y en donde la cadena alquilo se puede interrumpir con 1 a 2 grupos O, N, S, SO o SO₂;

Preferiblemente, X se selecciona entre el grupo que comprende enlace directo, OCH₂, NHCO, CH₂O, CONH, NHCS, o CSNH;

Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo, alquileno, alquino y/o alcoxi,

en donde los sustituyentes alquilo, alquileno, alquino y/o alcoxi están opcionalmente sustituidos, en donde el sustituyente se selecciona preferiblemente entre oxo o hidroxilo,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquileno, alquino y/o alcoxi se pueden interrumpir con 1 - 5 átomos de oxígeno, preferiblemente los sustituyentes son unidades de polietilenglicol,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquileno, alquino y/o alcoxi pueden comprender unidades de C₃-C₆ cicloalquilo.

Más preferiblemente. Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende

fenilo, 1-fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y todos los heteroci-

culos respectivos de los mismos, y es aun más preferiblemente



Ar` así como también Ar`` también se puede sustituir opcionalmente con F, Cl, Br, I, H,

marcas detectables, tales como ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

grupos salientes, tales como tosilo, brosil, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de ariliodonio, aril- I^+ , trialquilamonio, preferiblemente trimetilamonio, y NO_2

Con el propósito de diagnóstico, tanto *in vitro* como *in vivo*, se prefieren aquellos compuestos de fórmula I que comprenden o contienen una marca detectable, tal como un isótopo radiactivo o una marca fluorescente. Para el uso *in vitro*, se pueden analizar secciones histológicas tales como muestras congeladas frescas o muestras en parafina.

Las formas de realización preferidas de los compuestos de fórmula I se dan más adelante y son designados compuestos 1d/e, 2d/e, 3g/h, 4f/g, 5b/c, 6f, 7d, 8g, 9d/e, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22. Estas formas de realización preferidas también ejemplifican los diferentes grupos que se pueden representar por las letras Y, Ar, B, A, Ar', X, y Ar'' de fórmula I.

"Alquilo" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada que consiste solamente de carbono e hidrógeno, que no

contiene insaturaciones y que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), n-heptilo, y similares. "Alcoxilo" se refiere a un grupo de fórmula -Oalquilo donde alquilo es tal como se definió anteriormente.

En el contexto de la presente invención, las sales preferidas son sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo a la invención. La invención también comprende sales que por su parte no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden ser usadas, por ejemplo, para el aislamiento y purificación de compuestos de acuerdo a la invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo a la invención incluyen sales de adición ácida de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención también incluyen sales de bases convencionales, tales como, a modo de ejemplo y como preferencia, sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de so-

dio y sales de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, tales como, a modo de ejemplo y como preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilenediamina y N-metilpiperidina.

Adicionalmente, la presente invención también comprende prodrogas de los compuestos de acuerdo a la invención. El término "prodrogas" incluye compuestos que por su parte pueden ser biológicamente activas o inactivas pero que, durante el tiempo que pasan en el cuerpo, son convertidas a compuestos de acuerdo a la invención (por ejemplo metabólicamente o hidrolíticamente).

En particular, la presente invención también comprende derivados de ésteres hidrolizables de los ácidos carboxílicos de la fórmula (I). Estos han de ser comprendidos como ésteres que se pueden hidrolizar en un medio fisiológico y en particular *in vivo* por medios enzimáticos o químicos para generar los ácidos carboxílicos libres. Dichos ésteres son preferiblemente ésteres de (C₁-C₆)-alquilo de cadena lineal o ramificada en los cuales el grupo alquilo puede estar sustituido por hidroxilo, (C₁-C₄)-alcoxilo, amino, mono-(C₁-C₄)-alquilamino y/o di-(C₁-C₄)-alquilamino. Se da particular preferencia a los ésteres de metilo o etilo de los compuestos de la

fórmula (I).

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique de otro modo, los sustituyentes tienen los siguientes significados:

En el contexto de la invención, alquilo representa un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene el número de átomos de carbono indicado en cada caso. Los siguientes radicales se pueden mencionar a modo de ejemplo y como preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo y 1,4,4-trimetilpentilo.

En el contexto de la invención, cicloalquilo representa un radical alquilo monocíclico saturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono. Los siguientes radicales se pueden mencionar a modo de ejemplo y como preferencia: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

En el contexto de la invención, alcoxilo representa un radical alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los siguientes radicales se pueden mencionar a modo de ejemplo y como preferencia: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo y tert-butoxilo.

En el contexto de la invención, halógeno incluye flúor,

cloro, bromo e iodo. Se le da preferencia al flúor.

Si los radicales en los compuestos de acuerdo a la invención están sustituidos, los radicales pueden ser, a menos que se especifique de otro modo, mono o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, los significados de todos los radicales que aparecen más de una vez son independientes uno del otro. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes. Se da una preferencia muy particular a la sustitución con un sustituyente.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden tener átomos de carbono asimétricos en su estructura. Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden por lo tanto existir como únicos enantiómeros, diasteroisómeros, racematos, y mezclas de enantiómeros y diasterómeros. Todos dichos únicos enantiómeros, diasteroisómeros, racematos, y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos tal como se describen anteriormente y aquí se encuentran, en una forma de realización preferida de la invención, unidos a un péptido Aβ.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I tal como se describe anteriormente y aquí para el diagnóstico y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o amiloidosis en un paciente, en particular en un mamífero, tal como un humano.

El tratamiento de un paciente con enfermedad de Alzheimer y/o amiloidosis se puede realizar preferiblemente con un

compuesto de la invención de acuerdo a la fórmula I que no contiene ninguna marca radiactiva, pero en donde Y es por ejemplo hidrógeno.

Preferiblemente, el uso de un compuesto de la invención en el diagnóstico se realiza usando tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT), espectroscopia o tomografía de resonancia magnética (MR).

Otro aspecto de la invención está dirigido a un método para la obtención de imágenes de depósitos amiloides. Dicho método comprende a) administrar a un mamífero un compuesto como se describió anteriormente y aquí conteniendo una marca detectable, y b) detectar la señal que proviene del compuesto que está unido específicamente a los depósitos amiloides. La unión específica es un resultado de la alta afinidad de unión de los compuestos de la presente invención a los depósitos amiloides.

En otro aspecto, la invención está dirigida a un método para el diagnóstico de un paciente con enfermedad de Alzheimer o amiloidosis. Este método comprende a) administrar a un humano con necesidad por dicho diagnóstico, un compuesto de la invención con una marca detectable para la detección del compuesto en el humano tal como se describió anteriormente o aquí, y b) medir la señal de la marca detectable que proviene de la administración del compuesto al humano, preferiblemente usando una cámara gamma, por tomografía de emisión de positrones (PET), o por tomografía computada de emisión de fotón

único (SPECT)..

Otra forma de realización de la invención incluye un método de diagnóstico para otros desórdenes neurológicos como la enfermedad de Alzheimer que comprende la exclusión de la enfermedad de Alzheimer en un paciente, ese método comprende la administración de un compuesto de la invención a un paciente y aplicar un método de obtención de imágenes de la invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición de diagnóstico para la obtención de imágenes de depósitos amiloides, que comprende un compuesto radiomarcado de acuerdo a la fórmula I.

Los métodos de diagnóstico de la invención se pueden usar como métodos de diagnóstico *post mortem*.

Adicionalmente, los métodos de diagnóstico de la invención también se pueden usar para el monitoreo de la terapia de la enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo o una amiloidosis.

Adicionalmente, los métodos de diagnóstico de la invención también se pueden usar en el diagnóstico de desórdenes neurológicos diferentes de la enfermedad de Alzheimer por exclusión de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto de la invención, la invención comprende un método para el tratamiento o prevención de amiloidosis o enfermedad de Alzheimer que comprende la administración a un humano, con necesidad de dicho tratamiento, de un compuesto de fórmula I tal como se describe en la presente.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención tal como se describe en la presente, opcionalmente junto con un vehículo y/o aditivo adecuado.

Adicionalmente, los compuestos de la invención también se pueden usar como herramientas de tamizaje, por ejemplo métodos de alto rendimiento y en ensayos *in vitro*.

La invención también se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la invención de acuerdo a la fórmula I como se describe en la presente. Los métodos de síntesis generales de los compuestos de la invención son como sigue.

Radiomarcado con F-18

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de radiofluorización de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un compuesto de fórmula I radiomarcado que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula I con un agente fluorante. Los métodos de radiofluorización útiles son bien conocidos por una persona con experiencia en el arte.

En una forma de realización preferida, el agente fluorante es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10 diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano $K^{18}F$ (sal éter corona Kryptofix $K^{18}F$), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$ o sal tetraalquilamonio de ^{18}F . Más preferiblemente, el agente fluorante es $K^{18}F$, $H^{18}F$, o $KH^{18}F_2$.

Los solventes usados pueden ser dimetilformamida, DMF, dimetilsulfóxido, DMSO, acetonitrilo, MeCN, dimetilacetamida, DMA, DMAA, etc., preferiblemente DMSO, MeCN o DMF. Los sol-

ventes también pueden ser una mezcla de solventes tal como se indica anteriormente.

Los procedimientos de radiomarcado con [F-18] son bien conocidos por una persona con experiencia en el arte. Por ejemplo, el radiomarcado se puede hacer tal como se describe a continuación.

El [F-18]fluoruro se puede producir por bombardeo de protones en un ciclotrón usando un blanco de plata (1 mL) lleno con agua con [O-18] para la reacción $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. El [F-18]fluoruro acuoso se puede hacer pasar a través de un cartucho (por ejemplo cartucho de resina-QMA Waters, Sep Pak Light QMA No. de parte: WAT023525). El [F-18]fluoruro atrapado luego se puede eluir del cartucho por agregado de por ejemplo una solución de Kryptofix K2.2.2/ K_2CO_3 (Kryptofix es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano). La sustitución nucleofílica del precursor funciona preferiblemente en presencia de una base tal como NBu_4OH , $(\text{NBu}_4)_2\text{CO}_3$, K_2CO_3 etc. y a temperaturas elevadas. El agregado de éteres corona tales como Kryptofix (K2.2.2) puede influir positivamente en la reacción, especialmente en presencia de K_2CO_3 como la base.

El complejo fluoruro de potasio Kryptofix preferiblemente se seca por destilación azeotrópica repetida con agregado secuencial de acetonitrilo. Se pueden usar solventes tales como acetonitrilo, DMF, DMSO, etc. como solvente de reacción. El producto de marcado se puede purificar por extracción en fase sólida usando cartuchos. Los cartuchos preferidos son el

cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se puede enjuagar con agua y el compuesto se puede eluir con acetonitrilo. El compuesto eluido se puede diluir con agua y se puede someter a una purificación por HPLC preparativa. Las columnas de HPLC preferidas son columnas de fase revertida tales como Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0). Como fase móvil se pueden usar mezclas de soluciones amortiguadoras, ácidos, agua, etc. con solventes orgánicos tales como acetonitrilo, metanol, etanol, etc.

La solución luego se puede diluir, por ejemplo con agua, para pasarlo a través de un cartucho para concentrar y cambiar el solvente.

Síntesis general de compuestos F-18: alquilo-F y (hetero)arilo-F

Los precursores para los compuestos de alquilo-F-18 de fórmula general I (fórmula I con $Y = {}^{18}\text{F}$) son, por ejemplo, tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, triflatos, nonaflatos, etc. (fórmula I con $Y =$ grupo saliente) que se pueden sintetizar a partir de los respectivos compuestos hidroxilo de acuerdo a métodos conocidos en el arte (J. March, Advanced Organic Chemistry, 4^{ta} ed. 1992, John Wiley & Sons, pp 352ff). En los ejemplos 3f, 4e y 5a se describe un método adicional y comprende la síntesis por bis(tosilatos) y similares, por ejemplo $\text{TsO}-(\text{CH}_2)_n\text{-OTs}$.

Otros precursores para los compuestos alquilo-F-18 de fórmula general I (fórmula I con $Y = {}^{18}\text{F}$) son, por ejemplo, ioduros y bromuros y similares cuya conversión a los respec-

19

tivos fluoruros también es conocida en el arte (J. March, véase más arriba).

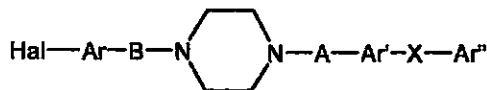
Los precursores para compuestos arilo-F-18 de fórmula general I son, por ejemplo, bromuros de arilo o heteroarilo, compuestos nitro, trialquilamonio, ariliodo que se pueden convertir a los respectivos compuestos F-18 de esta invención por métodos conocidos en el arte (L. Cai, S. Lu, V. Pike, Eur. J. Org. Chem 2008, 2853-2873). La materia prima para estos precursores se encuentra comercialmente disponible o se pueden sintetizar por métodos conocidos en el arte (R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers 1989).

La síntesis de compuestos de hidroxilo como materia prima para tosilatos, brosilatos, nosilatos, mesilatos, triflatos, nonaflatos etc. comprende

- la desprotección de grupos protectores de OH. Como uno de los grupos protectores muy versátiles se puede mencionar al grupo protector de acetilo. Se conocen muchos otros en el arte, véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{ra} ed., 1999, John Wiley & Sons, pp 17ff), véase también por ejemplo los ejemplos 3d y 4c

o

- la introducción del grupo hidroxialquilo mediante sustitución de



ción de

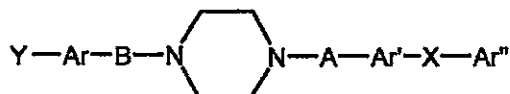
catalizada por paladio

con Hal = Br, I como se describe en los ejemplos 1b y 2b

o

- como en el ejemplo 6d, en donde el compuesto de hidroxilo HO-Ar-B', con el significado de B' como -CO-(CH₂)_n-COOH, se puede sintetizar mediante acilación de Friedel Crafts.

Compuestos de fórmula general I



con Y = Br, I, HO, grupo protector-O- se puede sintetizar mediante

- un acoplamiento amida para establecer grupos -CO-NH- en cualquier posición y orden de secuencia

u

- opcionalmente mediante reacción de un derivado de piperazina con un componente amino apropiado mediante el uso de fosgeno o un equivalente de fosgeno para construir un enlace urea (-NH-CO-NH-) como se describe en los ejemplos 1a y 2a.

Las aril-piperazinas están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo a la literatura, por ejemplo de acuerdo a Klapars et al., Journal of the American Chemical Society 2002, 124, 7421-28 y la literatura que se cita en la presente documentación.

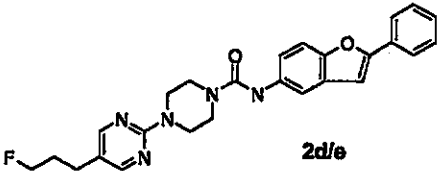
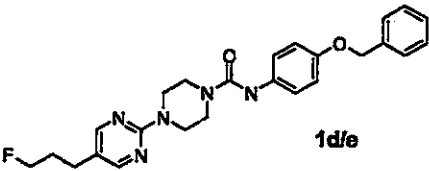
Otro aspecto de la invención se refiere a un conjunto de componentes que comprende un compuesto de la invención no radiomarcado, en donde el compuesto opcionalmente está en condición seca o tiene un vehículo y/o solvente y/o sustancias auxiliares inertes agregadas farmacéuticamente aceptables. En

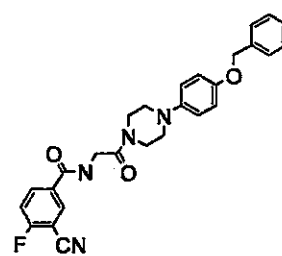
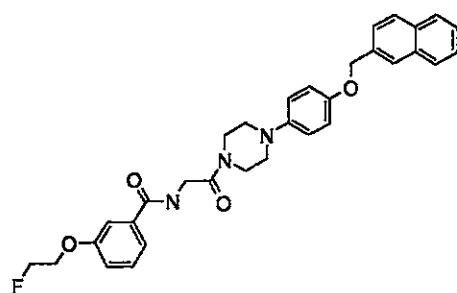
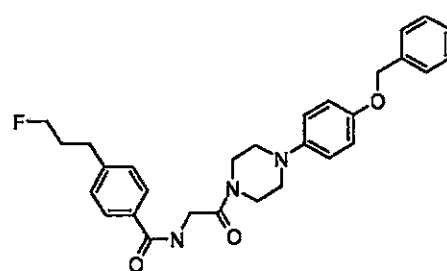
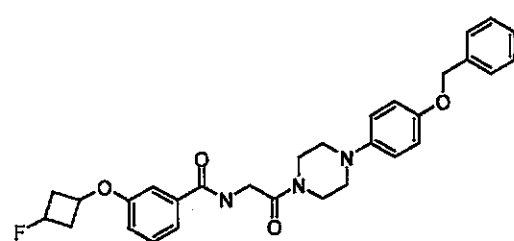
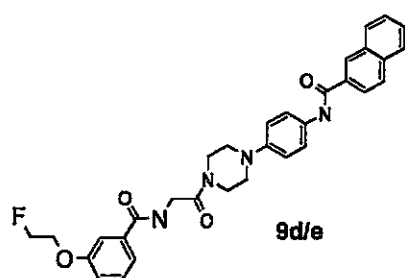
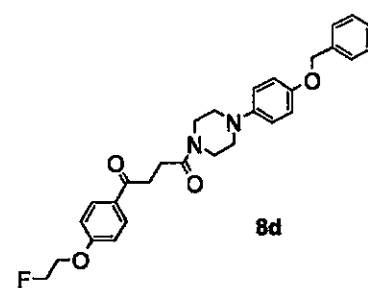
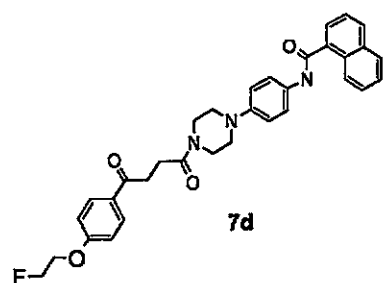
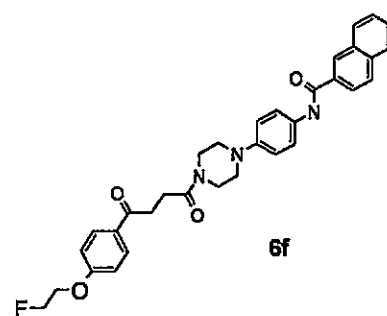
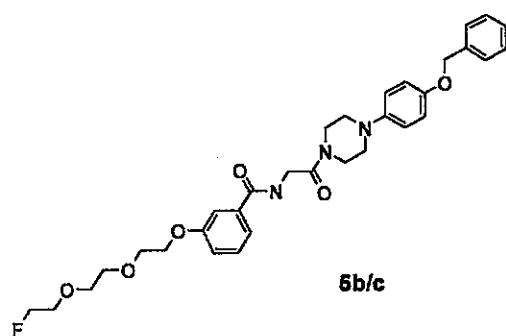
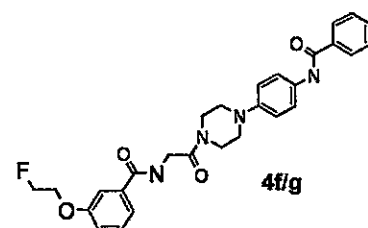
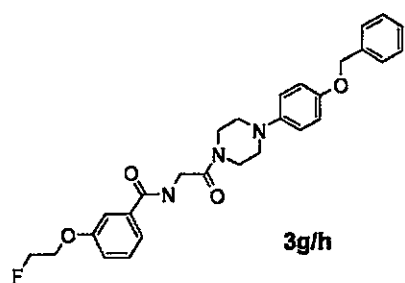
una forma de realización preferida el conjunto de componentes comprende uno o más recipientes sellados que comprenden los compuestos del conjunto de componentes. En una forma de realización preferida el conjunto de componentes comprende un compuesto de fórmula I como se describe en la presente documentación, en donde Y es un grupo saliente, tal como tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, nonaflato, ariliodonio I^+ -arilo, trialquilamonio, trimetilamonio, o NO_2 .

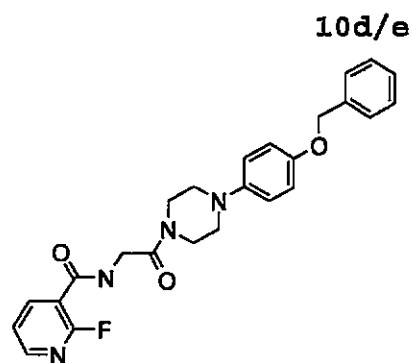
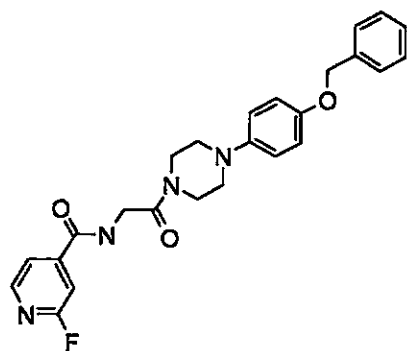
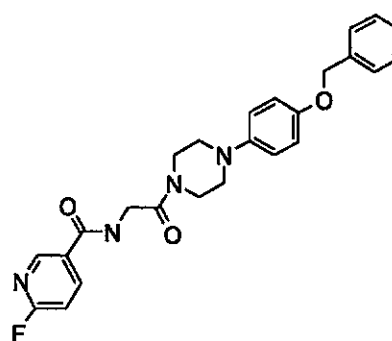
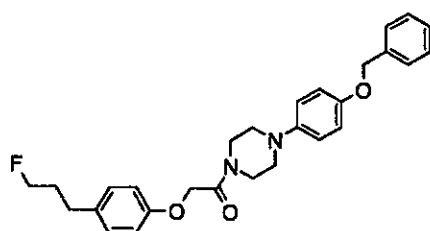
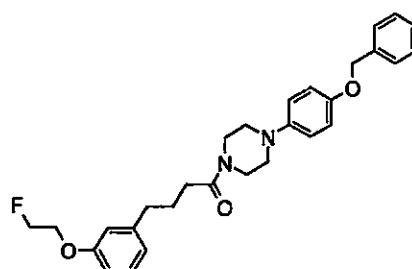
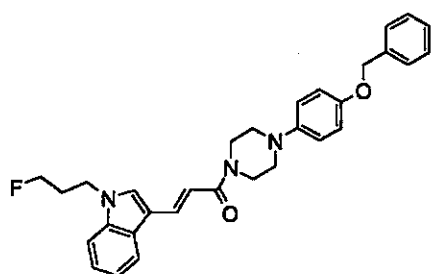
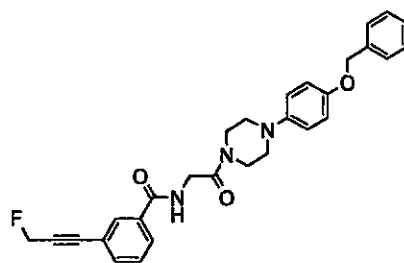
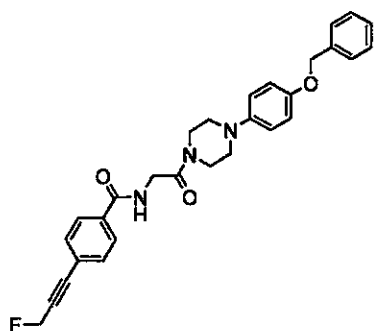
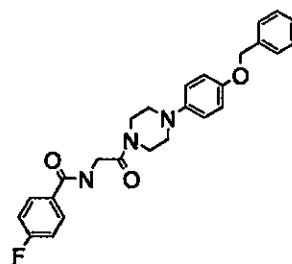
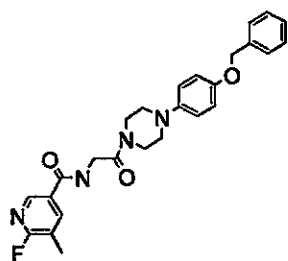
Aun otro aspecto de la invención se refiere a un método para inhibir la formación de amiloide o para modular la patogenicidad del amiloide en un mamífero. Este método comprende administrar un compuesto de fórmula I como se describe en la presente documentación en una cantidad que es eficaz para inhibir la formación de amiloide o para modular la patogenicidad del amoloide.

Compuestos preferidos de la invención

De los diferentes aspectos de la invención, ciertos compuestos de fórmula I son preferidos. Dichos compuestos preferidos se dan a continuación, en donde dichos compuestos se nombran junto con una figura con una letra que hace referencia a los ejemplos que se dan más adelante para describir la síntesis de estos compuestos.







12b/c

11b/c

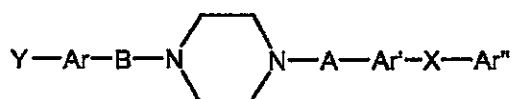
10d/e

Formas de realización de la invención aun más preferidas con los respectivos compuestos F-18.

Los compuestos de la invención representan nuevos marcadores con alta afinidad por amiloide β y eliminación rápida de señales no específicas del cerebro.

En particular, la invención se relaciona con

1. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

o una sal o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo,

en donde

- Y se selecciona entre el grupo que comprende:

F, Cl, Br, I, H, ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

un grupo saliente, tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de aril-iodonio, aril- I^+ , trialquilamonio, preferiblemente trimetilamonio, y NO_2 ;

- Ar se selecciona entre el grupo que comprende:

sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos sustituidos o no sustituidos;

- B se selecciona entre el grupo que comprende:

enlace directo, una cadena alquilo o alquilenos ramificada o no ramificada que comprende 1-10 Átomos de C;

- A se selecciona entre el grupo que comprende:

a enlace directo, y CO-NH, CS-NH;

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido;

- X se selecciona entre el grupo que comprende:

a enlace directo o una cadena C₁-C₃ alquilo sustituida o no sustituida;

- Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido.

2. Un compuesto de acuerdo con el punto 1, en donde

- los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos de Ar se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo, alquileo, alquino y/o alcoxi,

y en donde

- los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos se pueden sustituir adicionalmente con grupos demandantes de electrones unidos directamente a un átomo de C aromático;

y en donde

- la cadena alquileo de B puede comprender 1 o 2 uniones no saturadas, y en donde la cadena alquilo o alquileo se interrumpe opcionalmente con N, S, SO, SO₂ o O, y en donde la cadena alquilo o alquileo se sustituye opcionalmente con oxo o -OH;

y en donde

- los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos

de Ar' se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi y en donde los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos se pueden sustituir adicionalmente con grupos demandantes de electrones unidos directamente a un átomo de C aromático;

y en donde

- la cadena C₁-C₃ alquilo de X se sustituye opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes que pueden ser oxo o tio, y en donde la cadena alquilo se puede interrumpir con 1 a 2 grupos O, N, S, SO o SO₂;

y en donde

- los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos de Ar'' se sustituyen opcionalmente con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi y en donde los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos se pueden sustituir adicionalmente con grupos demandantes de electrones unidos directamente a un átomo de C aromático.

3. Un compuesto de acuerdo con el punto 1 o 2, en donde

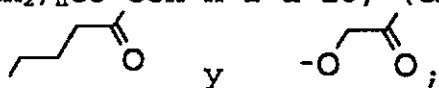
- los sustituyentes opcionales alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' se seleccionan entre el grupo que comprende oxo o hidroxilo,

y en donde los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' se puede interrumpir con 1 - 5 átomos de oxígeno, preferiblemente los sustituyentes son unidades de polietilenglicol,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' pueden comprender unidades de C₃-C₆ cicloalquilo, y en donde los grupos demandantes de electrones opcionales de Ar, Ar' y Ar'' se seleccionan entre el grupo que comprende -CN o CF₃,

y en donde

- B se selecciona opcionalmente entre el grupo que comprende enlace directo, CONH-CH₂CO, CO-(CH₂)₂CO, (CH₂)_nCO, O(CH₂)_nCO con n=1 a 10, (CH=CH)CO,



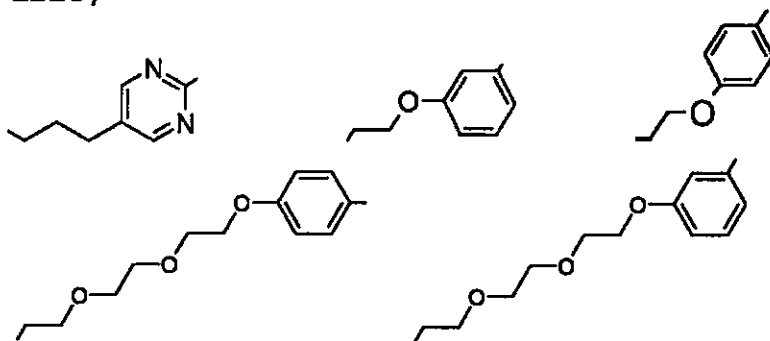
y en donde

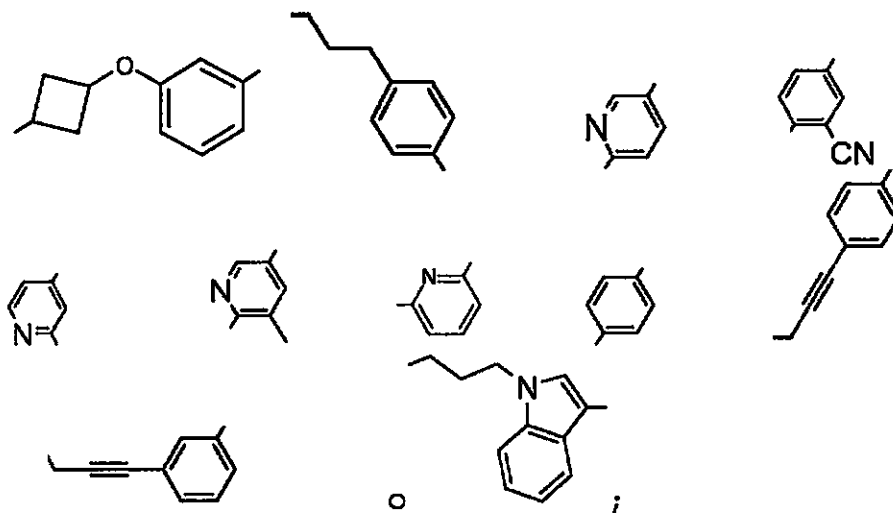
- X se selecciona opcionalmente entre el grupo que comprende enlace directo, OCH₂, NHCO, CH₂O, CONH, NHCS, o CSNH.

4. Un compuesto de acuerdo con los puntos 1 - 3, en donde

- Ar se selecciona opcionalmente entre el grupo que comprende

propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, (CH₂CH₂O)₃fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, N-alquilindolilo, y alquilpiridilo,





y en donde

- Ar' se selecciona opcionalmente entre el grupo que comprende

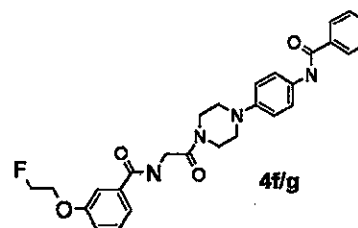
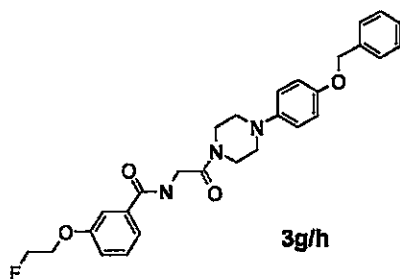
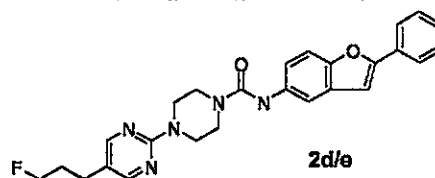
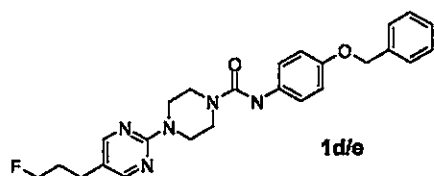
propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3$ fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, N-alquilindolilo, fenilo, benzo-furanilo, indolilo y alquilpiridilo;

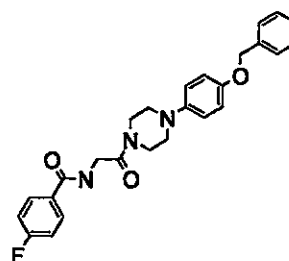
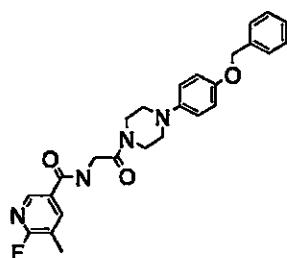
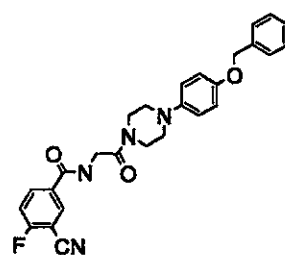
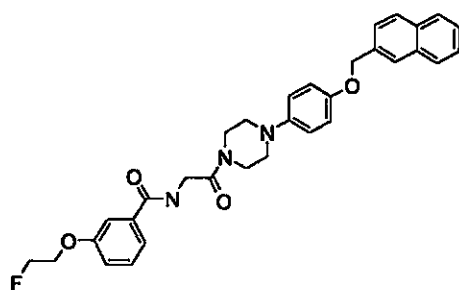
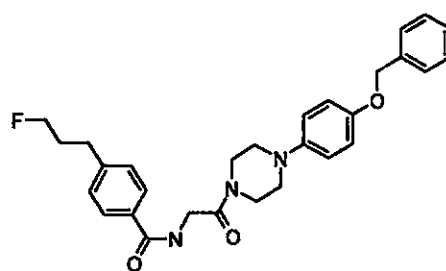
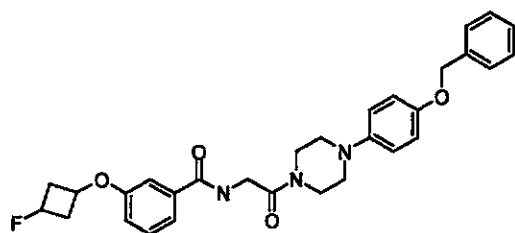
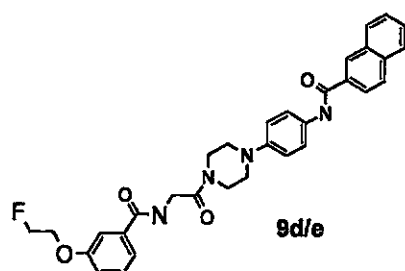
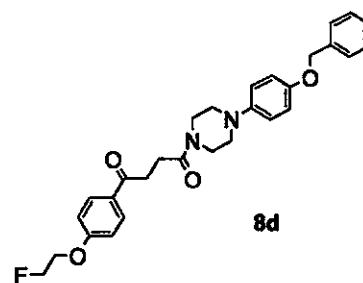
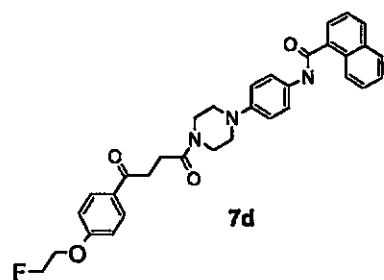
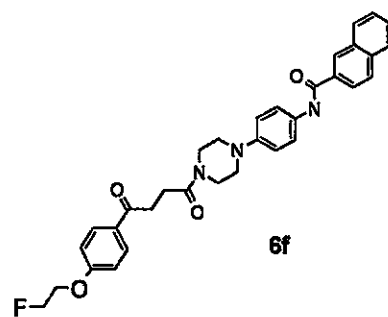
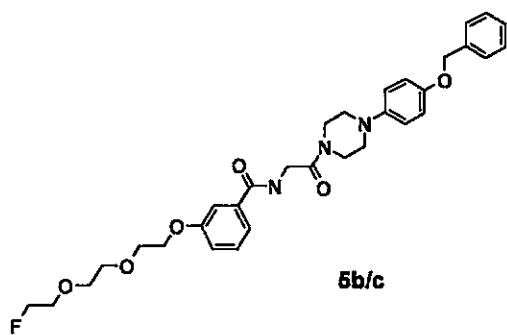
y en donde

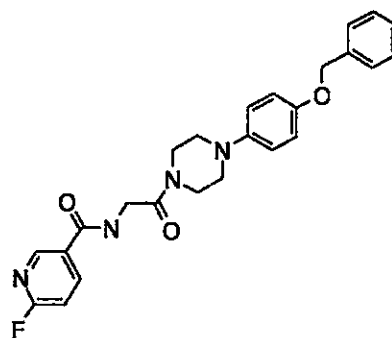
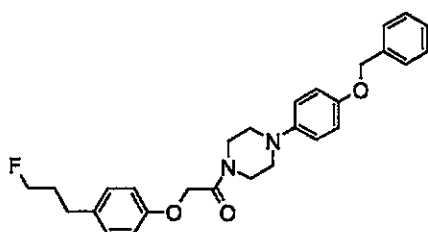
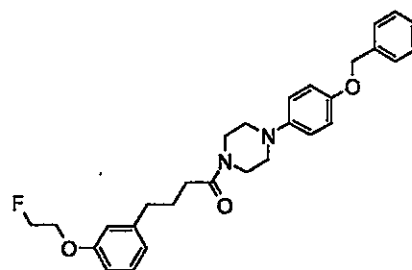
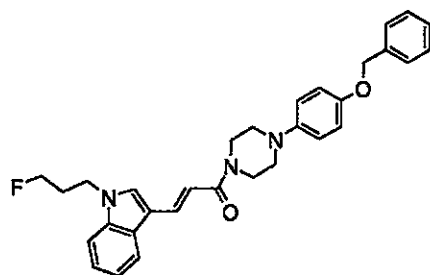
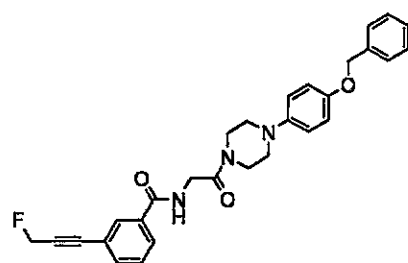
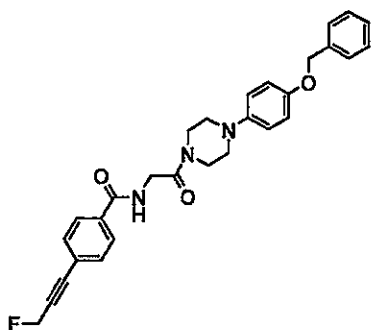
- Ar'' se selecciona opcionalmente entre el grupo que comprende

fenilo, 1-fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y todos los heterociclos respectivos de los mismos.

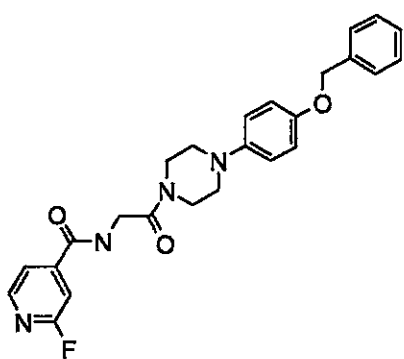
5. Un compuesto, seleccionado entre el grupo que comprende



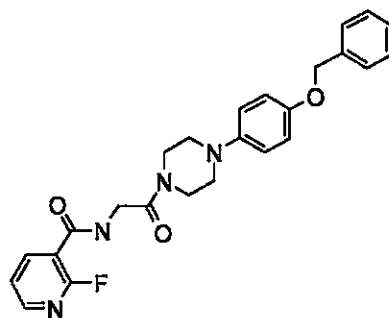




10d/e



11b/c



12b/c.

6. Un compuesto de acuerdo con el punto 5, en donde F significa ^{18}F .
7. Un compuesto de acuerdo con el punto 1, 2, 3 o 4 que contiene una marca detectable, tal como un nucleido radiactivo o una marca fluorescente.

8. Un compuesto de acuerdo con el punto 7, en donde la marca detectable es ^{18}F .
9. Un compuesto de acuerdo con los puntos 1 - 8 como un compuesto de diagnóstico.
10. Un compuesto de acuerdo con los puntos 1 - 5 o 7 como medicamento.
11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8, como un compuesto diagnóstico para una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis.
12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 10 como un medicamento para tratar una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis.
13. Un método para la preparación de un compuesto fluorado de acuerdo a los puntos 1 a 8, en donde el método comprende hacer reaccionar una molécula de precursor apropiado con un agente fluorante.
14. Un método para tratar o prevenir un desorden que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, en donde este método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a los puntos 1 a 5 ó 7 a dicho mamífero.
15. Uso de un compuesto de acuerdo a los puntos 1 a 5 ó 7 en el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un tras-

torno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, en donde se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a dicho mamífero.

16. Un método para diagnosticar una enfermedad en un mamífero que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis, en donde este método comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de acuerdo a la reivindicación 6 u 8.
17. El método de la reivindicación 16, caracterizado porque este método comprende obtener imágenes de dicho mamífero y detectar la señal de la obtención de imágenes.
18. El método de la reivindicación 17, caracterizado porque dicha obtención de imágenes se lleva a cabo mediante un método de obtención de imágenes que se selecciona del grupo que consiste en PET, SPECT, espectroscopia MR, y tomografía MR.
19. Un método de acuerdo a los puntos 16 a 18, caracterizado porque se monitorea el efecto de una terapia.
20. Un método para diagnosticar o monitorear una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, caracterizado porque dicho método comprende analizar in vitro una muestra de dicho mamífero, en donde dicho mamífero o muestra se ha tratado con un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 6 u 8.
21. El método de la reivindicación 20, caracterizado porque

[Handwritten signature]

la muestra es fluido cerebroespinal.

22. Un conjunto de componentes que comprende un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8.

El conjunto de componentes puede contener uno o más viales sellados que comprenden los compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8.

La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas o composiciones diagnosticas que comprenden un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8, se prefieren dichas composiciones que comprenden compuestos radiomarcados, aun son más preferidas dichas composiciones que comprenden los compuestos marcados con F-18.

La invención se relaciona además con un compuesto de acuerdo con el punto 1, con la condición de que si A y B son enlaces directos, Ar y Ar' son sistemas aromáticos de seis miembros de anillo.

La invención se relaciona además con un compuesto de acuerdo con el punto 1, con la condición de que si A o B son enlaces directos Ar y Ar' son sistemas aromáticos de seis miembros de anillo.

La invención se relaciona además con un compuesto de acuerdo con el punto 1, con la condición de que si A o B son enlaces directos, el residuo directamente unido Ar o Ar' es un sistema aromáticos de seis miembros de anillo.

Los compuestos radiomarcados y composiciones diagnosticas de la invención son útiles para la obtención de imágenes de amiloides beta.

Breve descripción de las figuras

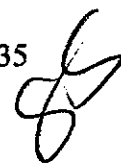
La figura 1 muestra el análisis autorradiográfico de la unión de 3g a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas A β (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

La figura 2 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 10e a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas A β (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

La figura 3 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 11c a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas A β (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

La figura 4 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 12c a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas A β (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

La figura 5 muestra los valores de IC₅₀ en [nM] de compuestos seleccionados medidos en un ensayo de competición



usando homogenato de cerebro de pacientes AD.

La figura 6 A y la figura 6 B muestran análisis de HPLC de los compuestos del ejemplo 14.

La figura 7 A y la figura 7 B muestran análisis de HPLC de los compuestos del ejemplo 15.

La figura 8 muestra el análisis autorradiográfico de la unión de 14f a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sanos (HC). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

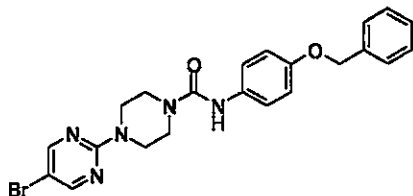
La figura 9 muestra los valores de IC50 en [nM] de compuestos seleccionados medidos en un ensayo de competición usando homogenato de cerebro de pacientes AD.

Ejemplos

Los métodos para sintetizar y marcar estas composiciones se ilustran en forma más completa en los siguientes ejemplos. Estos ejemplos ilustran ciertos aspectos del método antes descrito y resultados ventajosos, y se muestran a modo de ilustración y no como forma de limitación.

Ejemplo 1

a) (4-benciloxi-fenil)-amida del ácido 4-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 707 mg (3 mmol) de clorhidrato de 4-benciloxi-fenilamina (Aldrich) y 1,13 ml (6,6 mmol) de N,N-

etildiisopropilamina en 10 ml de diclorometano se agrega por goteo a una solución de 297 mg (1 mmol) de trifosgeno en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agita por 15 minutos a 0°C, luego se agrega una mezcla de 0,73 g (3 mmol) de 5-bromo-2-piperazin-1-il-pirimidina y se agrega 1,13 ml (6,6 mmol) de N,N-etildiisopropilamina en 10 ml de diclorometano. Después de 30 min a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo.

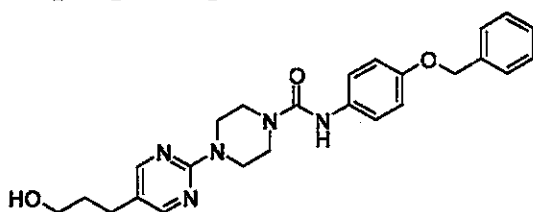
Rendimiento: 0,93 g (66 %)

Análisis elemental:

calculado: C 56,42 H 4,73 Br 17,06 N 14,95

encontrado: C 56,11 H 4,83 Br 16,94 N 14,77

b) (4-benciloxifenil)-amida del ácido 4-[5-(3-hidroxi-propil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



A una solución de 0,21 ml (3 mmol) de alcohol alílico en 9 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se agregan a 0°C 18 ml (9 mmol) de una solución 0,5 M de 9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano en THF. Esta mezcla se agita a 0°C durante otros 15 min y 5 h a temperatura ambiente (= Solución A).

Se suspenden 0,70 g (1,5 mmol) del compuesto derivado de bromo 1a en 10 ml de DMF seco y 0,35 g (0,3 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) y se agregan 4 ml (12 mmol)

de solución acuosa 3 M de carbonato de potasio (= Suspensión B).

La solución A se agrega a suspensión B y se agita durante la noche a 65°C. Después de la evaporación de los solventes el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol.

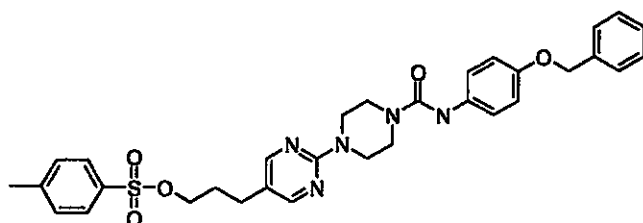
Rendimiento: 110 mg (16 %)

Análisis elemental:

calculado: C 67,10 H 6,53 N 15,65

encontrado: C 66,92 H 6,41 N 15,88

c) éster 3-{2-[4-(4-benciloxi-fenilcarbamoil)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}-propílico de ácido tolueno-4-sulfónico



A una suspensión de 0,45 g (1 mmol) del derivado hidroxil 1b en 3 ml de piridina seca se agrega por goteo a 0°C una solución de 0,25 g (1,3 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 2 ml de piridina seca. Después de agitar por 30 min la mezcla se evapora a sequedad y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

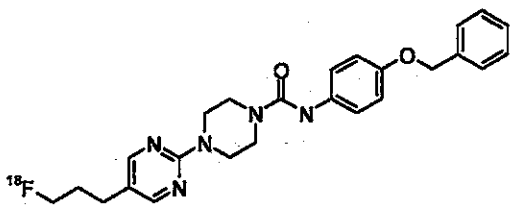
Rendimiento: 379 mg (63 %)

Análisis elemental:

calculado: C 63,88 H 5,86 N 11,64 S 5,33

encontrado: C 63,67 H 5,97 N 11,48 S 5,02

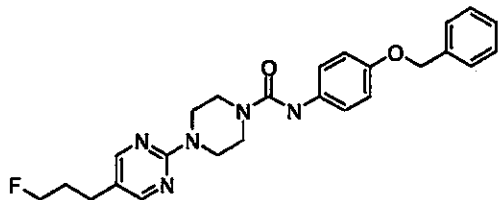
d) (4-benciloxi-fenil)-amida del ácido 4-[5-(3-[F-18]Fluoropropil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico



Se produjo [F-18]Fluoruro mediante bombardeo de protones en un ciclotrón usando un blanco de plata (1 ml) lleno con agua con [O-18] para la reacción ^{18}O (p,n) ^{18}F . El [F-18]fluoruro acuoso (aprox. 1 ml) se hizo pasar a través de un cartucho de resina QMA (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525). El [F-18]fluoruro atrapado se eluyó a partir del cartucho agregando una solución de Kryptofix K2,2,2/ K_2CO_3 (5 mg K2,2,2/ 1,5 ml acetonitrilo + 1 mg K_2CO_3 / 0,5 ml de agua). La mezcla se secó mediante destilación azeotrópica repetida (2 x) con la adición secuencial de 1 ml de acetonitrilo. El precursor tosilato 1c se disolvió en dimetilformamida seca (100 μL) y acetonitrilo (400 μL) y se agregó al complejo de potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco. La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó un Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3 / 7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC en una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,8 min. El rendimiento radioquímico (RCY) corregido por el decaer radiactivo (d.c.) al final del bombardeo: 44 %. Pureza radioquímica (RCP): 98 %.

e) (4-benciloxi-fenil)-amida del ácido 4-[5-(3-Fluoropropil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (estándar de HPLC)



A 67 mg (0,15 mmol) del compuesto derivado hidroxilado 1b en 10 ml de diclorometano se agregaron 48 mg (0,3 mmol) de trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) a 0°C. Después de 30 min a 0°C, se agregó agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después de la evaporación del solvente orgánico, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo.

Rendimiento: 40 mg (60 %)

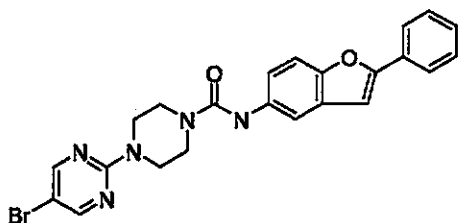
Análisis elemental:

calculado: C 66,80 H 6,28 F 4,23 N 15,58

encontrado: C 66,54 H 6,49 F 4,06 N 15,77

Ejemplo 2

a) (2-fenil-benzofuran-5-il)-amida de ácido 4-(5-bromopirimidin-2-il)-piperazin-1-carboxílico



Una solución de 628 mg (3 mmol) de clorhidrato de 2-fenil-benzofuran-5-ilamina (ChemBridge Corp., San Diego, USA) y 1,13 ml (6,6 mmol) de N,N-etildiidisopropilamina en 20 ml de diclorometano se agregan por goteo a una solución de 297 mg (1 mmol) de trifosgeno en 10 ml de diclorometano a 0°C. La mezcla de reacción se agita por 30 minutos a 0°C, luego se agrega una mezcla de 0,73 g (3 mmol) de 5-bromo-2-piperazin-1-il-pirimidina y 0,56 ml, 3,3 mmol) de N,N-etildiidisopropilamina en 20 ml de diclorometano. Después de 1 h a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente, el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo.

Rendimiento: 0,81 g (56 %)

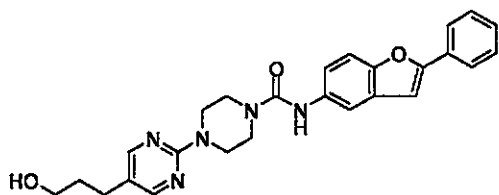
Análisis elemental:

ber.: C 57,75 H 4,21 Br 16,70 N 14,64

gef.: C 57,43 H 4,37 Br 16,11 N 14,45

b) (2-fenil-benzofuran-5-il)-amida del ácido 4-[5-(3-Hidroxipropil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

86



A una solución de 0,21 ml (3 mmol) de alcohol alílico en 9 ml de tetrahidrofurano seco (THF) se agrega a 0°C 18 ml (9 mmol) de una solución 0,5 M de 9-borabicyclo-(3,3,1)-nonano en THF. Esta mezcla se agita a 0°C durante otros 15 min y 5 h a temperatura ambiente (= Solución A).

Se suspenden 0,72 g (1,5 mmol) de compuesto 2a en 10 ml de DMF seco y se agregan 0,35 g (0,3 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) y 4 ml (12 mmol) de solución acuosa 3 M de carbonato de potasio (= Suspensión B).

Se agrega Solución A se agrega a suspensión B y se agita durante la noche a 65°C. Después de la evaporación de los solventes el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol.

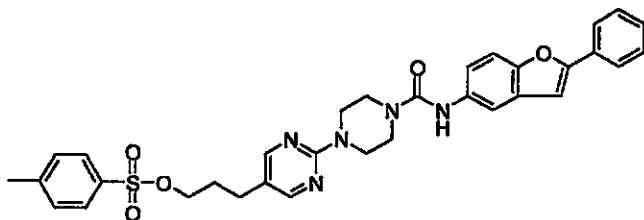
Rendimiento: 85 mg (12 %)

Análisis elemental:

calculado: C 68,25 H 5,95 N 15,31

encontrado: C 68,05 H 6,12 N 15,20

c) éster 3-{2-[4-(2-fenil-benzofuran-5-ilcarbamoyl)-piperazin-1-il]-pirimidin-5-il}-propílico de ácido tolueno-4-sulfónico



A una suspensión de 0,46 g (1 mmol) del derivado hidroxí 2b

en 3 ml de piridina seca se agrega por goteo a 0°C una solución de 0,25 g (1,3 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo en 2 ml de piridina seca. Después de agitar por 30 min la mezcla se evapora a sequedad y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

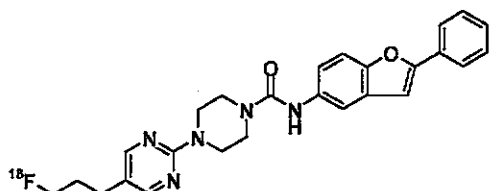
Rendimiento: 434 mg (71 %)

Análisis elemental:

calculado: C 64,80 H 5,44 N 11,45 S 5,24

encontrado: C 64,66 H 5,23 N 11,74 S 4,97

d) (2-fenil-benzofuran-5-il)-amida del ácido 4-[5-(3-[F-18]Fluoro-propil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico

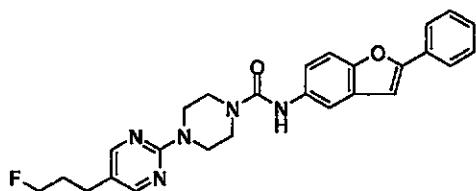


El precursor tosilato 2c se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo de potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó un Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Phenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3 / 7 como fase móvil con una

velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,1 min. RCY (d.c.): 38 %. RCP: 97 %.

e) (2-fenil-benzo-furan-5-il)-amida del ácido 4-[5-(3-Fluoropropil)-pirimidin-2-il]-piperazin-1-carboxílico (Estándar de HPLC)



A 69 mg (0,15 mmol) de compuesto derivado hidroxilado 2b en 10 ml de diclorometano se agregaron 48 mg (0,3 mmol) de trifluoruro de dietilamino azufre (DAST) a 0°C. Después de 30 min a 0°C, se agregó agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y después de la evaporación del solvente orgánico, el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/acetato de etilo.

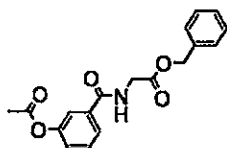
Rendimiento: 15 mg (22 %)

Análisis elemental:

calculado:	C 67,96	H 5,70	F 4,13	N 15,24
encontrado:	C 67,67	H 5,96	F 3,96	N 15,22

Ejemplo 3

a) éster bencílico del ácido (3-Acetoxi-benzoilamino)-acético



Se disolvieron 30,4 g (90 mmol) de sal p-toluenosulfonato de éster glicinbencílico en el sistema bifásico de la solución de diclorometano y carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y luego se evapora.

Se obtiene 13,09 g (79,25 mmol) de amina libre la cual se usa en el subsiguiente paso de reacción de acoplamiento sin purificación adicional.

A una solución de 14,28 g (79,25 mmol) de ácido 3-acetoxibenzoico en 150 ml de THF y 11 ml de trietilamina (79,25 mmol) a -15°C , se agrega 11,39 ml (87,2 mmol) de cloroformato de isobutilo y la solución se mantiene a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregan 13,09 g de éster glicinbencílico y 11 ml de trietilamina (79,25 mmol) en 50 ml THF y 50 ml de diclorometano lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantiene bajo 10°C durante otros 15 min y luego se deja alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

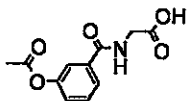
Rendimiento: 24,6 g (95 %).

Análisis elemental:

calculado: C 66,05 H 5,23 N 4,28

encontrado: C 65,84 H 5,43 N 4,16

b) ácido (3-Acetoxi-benzoilamino)-acético



A una solución de 19,64 g (60 mmol) de éster bencílico 3a en 300 ml de metanol se agrega 3 g de Pd sobre carbón (10%) y la suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retira por filtración y el solvente se evapora.

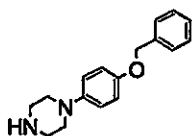
Rendimiento: 14,2 g (cuantitativo).

Análisis elemental:

calculado: C 55,70 H 4,67 N 5,90

encontrado: C 55,66 H 4,49 N 5,77

c) 1-(4-Benciloxi-fenil)-piperazina



Todos los elementos de vidrio se secan a 100°C. A una solución de 4,32 g (50,16 mmol) de piperazina en 60 ml de tolueno se agrega 459 mg (0,5 mmol) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) y 423 mg (0,68 mmol) de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo). Luego, se agrega una solución de 12 g (45,6 mmol) de 4-benciloxi-bromobenceno en 40 ml de THF seguido por una suspensión de 6,56 g (68,27 mmol) de t-butilato de sodio en THF.

La mezcla de reacción se somete a reflujo por 3 h y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de los solventes el residuo se cromatografía sobre gel

de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol.

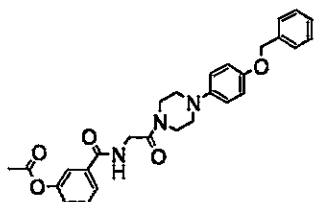
Rendimiento: 12,2 g (45,7 %).

Análisis elemental:

calculado: C 76,09 H 7,51 N 10,44

encontrado: C 75,91 H 7,76 N 10,20

d) éster 3-{2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico de ácido acético



A una solución de 654 mg (2,76 mmol) de ácido (3-Acetoxi-benzoilamino)-acético 3b en 70 ml de THF y 0,40 ml de trietilamina (2,87 mmol) a -15°C, se agregan 0,396 ml (3,03 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantiene a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregan 740 mg de 1-(4-benciloxi-fenil)-piperazina 3c y 1,7 ml de trietilamina (12,25 mmol) en 30 ml THF y 30 ml de diclorometano lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantiene bajo 10°C durante otros 15 min y luego se deja alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 390 mg (30 %).

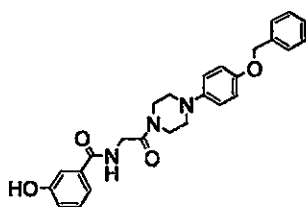
Análisis elemental:

calculado: C 68,98 H 6,00 N 8,62

encontrado: C 69,09 H 5,81 N 8,42

e) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-

hidroxi-benzamida



Se disuelven 230 mg (0,47 mmol) del acetato 3d en 30 ml de etanol y se enfría a 0°C. Después de la adición de 1,5 ml de NaOH 3N la solución se agita por 1 h, se agrega ácido acético glacial hasta que el pH sea inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de etanol.

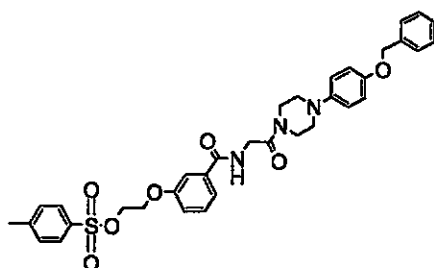
Rendimiento: 200 mg (95 %).

Análisis elemental:

calculado: C 70,10 H 6,11 N 9,43

encontrado: C 69,88 H 6,27 N 9,20

f) Éster 2-(3-{2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-carbamoil}-fenoxi)-etílico del ácido Tolueno-4-sulfónico



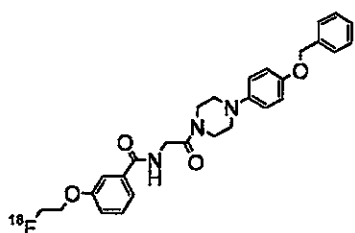
A una solución de 80 mg (0,18 mmol) de N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida (3e) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se

evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 56 mg (48 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

g) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-benzamida

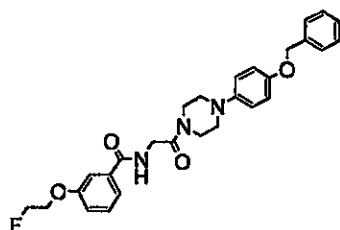


El precursor tosilato 3f se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3 / 7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10

ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,3 min. RCY (d.c.): 38 %. RCP: 99 %.

h) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(2-fluoro-etoxi)-benzamida (Estándar de HPLC)



A una solución de 50 mg (0,11 mmol) de N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida (3e) en 5 ml de DMF se agregan 34 mg (0,25 mmol) de carbonato de potasio y 10 μ L (0,13 mmol) de 1-fluoro-2-bromoetano (ABCR, Alemania). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 30 mg (54 %).

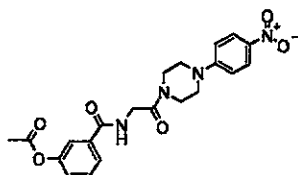
Análisis elemental:

calculado: C 68,42 H 6,15 F 3,86 N 8,55

encontrado: C 68,17 H 6,28 F 3,64 N 8,71

Ejemplo 4

a) Éster 3-{2-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico del ácido acético



A una solución de 3,43 g (14,5 mmol) de ácido (3-acetoxi-benzoilamino)-acético (3b) y 2,0 g (9,65 mmol) de 1-(4-Nitrofenil)piperazina (Aldrich) en 100 ml de DMF se agregan 5,0 g (9,65 mmol) de PyBOP (hexafluorofosfato de (Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidino) y 5 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los solventes el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

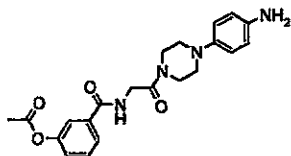
Rendimiento: 1,2 g (29,2 %).

Análisis elemental:

calculado: C 59,15 H 5,20 N 13,14

encontrado: C 59,38 H 5,01 N 13,25

b) Éster 3-{2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico del ácido acético

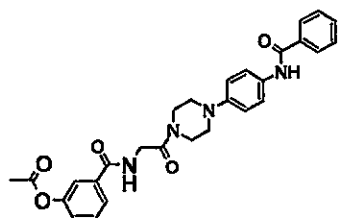


A una solución de 853 mg (2 mmol) de compuesto nitro 4a en 50 ml de metanol/dicloro-metano (1:1) se agrega una cantidad catalítica de Pd sobre carbón (10%) y la suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retira por filtración y el solvente se evapora.

Rendimiento: 795 mg (cuantitativo). El producto se usa en el

siguiente paso sin purificación adicional.

c) Éster 3-{2-[4-(4-benzoilamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico del ácido acético



A una solución de 396 mg (1 mmol) de éster 3-{2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico del ácido acético (4b) y 134 mg (1,1 mmol) de ácido benzoico en 20 ml de DMF se agregan 590 mg (1,14 mmol) de PyBOP y 0,35 ml (2 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 4h los solventes se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

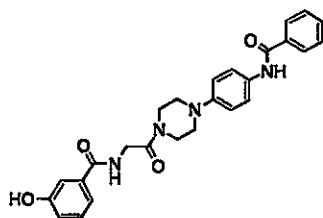
Rendimiento: 0,31 g (62,1 %).

Análisis elemental:

calculado: C 67,19 H 5,64 N 11,19

encontrado: C 66,94 H 5,88 N 11,02

d) N-{2-[4-(4-Benzoilamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida



Se disuelven 235 mg (0,47 mmol) del acetato 4c en 30 ml de etanol y se enfría a 0°C. Después de la adición de 1,5 ml de NaOH 3N la solución se agita por 1 h, se agrega ácido acético

glacial hasta que el pH sea inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de etanol.

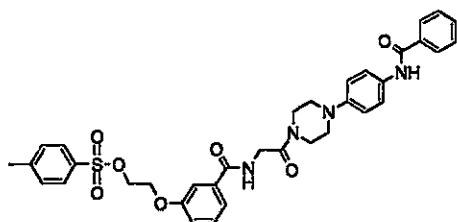
Rendimiento: 177 mg (82 %).

Análisis elemental:

calculado: C 68,11 H 5,72 N 12,22

encontrado: C 67,91 H 5,60 N 12,00

e) Éster 2-(3-{2-[4-(4-benzoilamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil-carbamoil}-fenoxi)-etílico del ácido tolueno-4-sulfónico



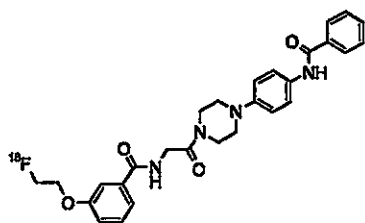
A una solución de 83 mg (0,18 mmol) de N-{2-[4-(4-Benzoil-amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida (4d) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 60 mg (51 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

f) N-{2-[4-(4-Benzoilamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-benzamida

94

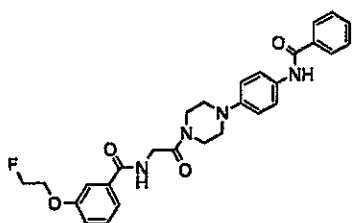


El precursor tosilato 4e se disolvió en dimetilformamida seca (100 μ L) y acetonitrilo (400 μ L) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,1 min. RCY (d.c.): 32 %. RCP: 99 %.

g) N-{2-[4-(4-Benzoylamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-

etil}-3-(2-fluoro-etoxi)-benzamida (Estándar de HPLC)



A una solución de 50 mg (0,11 mmol) de N-{2-[4-(4-Benzoilamino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida (4d) en 5 ml de DMF se agregan 34 mg (0,25 mmol) de carbonato de potasio y 10 uL (0,13 mmol) de 1-fluoro-2-bromoetano (ABCR, Alemania). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 34 mg (62 %).

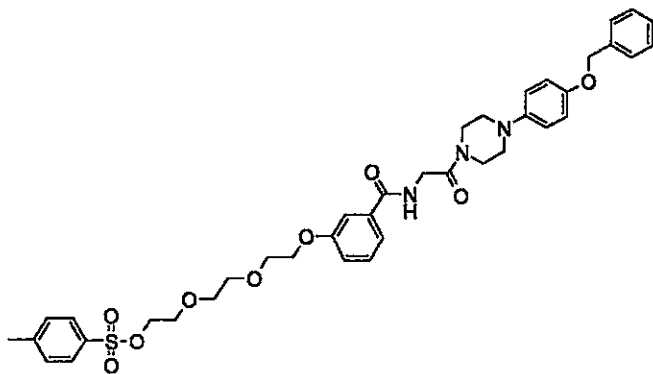
Análisis elemental:

calculado: C 66,65 H 5,79 F 3,77 N 11,10

encontrado: C 66,43 H 5,89 F 3,41 N 11,31

Ejemplo 5

a) Éster 2-{2-[2-(3-{2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenoxi)-etoxi]-etoxi}-etílico del ácido toluen-4-sulfónico



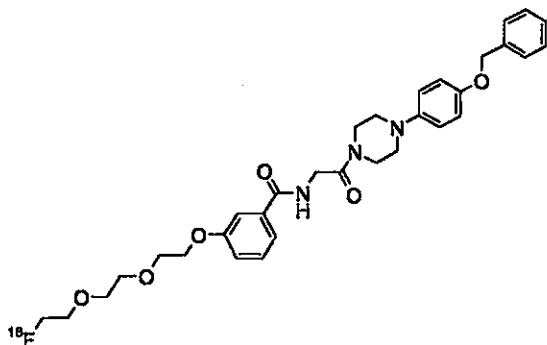
A una solución de 80 mg (0,18 mmol) de N-{2-[4-(4-Benciloxi-

fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-hidroxi-benzamida (3e) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 124 mg (0,27 mmol) de di-p-toluenosulfonato de tri(etilenglicol) (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 54 mg (41 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

b) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-{2-[2-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-benzamida

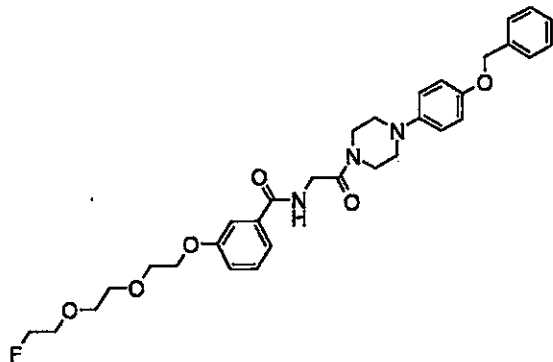


El precursor tosionato 5a se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó

con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,2 min. RCY (d.c.): 42 %. RCP: 99 %.

c) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-{2-[2-(2-fluoro-etoxi)-etoxi]-etoxi}-benzamida (Estándar de HPLC)



Se disuelven 73 mg (0,10 mmol) del precursor tosilato 5a en 2mL acetonitrilo. Se agregan 6,8 mg (0,12 mmol) de fluoruro de potasio y 44,4 mg de Kryptofix en 1 ml de acetonitrilo y se incuba por 10 min a 100°C. La reacción se verifica mediante HPLC analítica. Después de completarse la reacción, la

mezcla se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 28 mg (49 %).

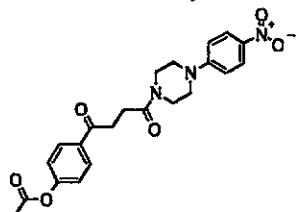
Análisis elemental:

calculado: C 66,31 H 6,61 F 3,28 N 7,25

encontrado: C 66,07 H 6,73 F 3,11 N 7,38

Ejemplo 6

a) Éster 4-{4-[4-(4-nitrofenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butiril}-fenílico de ácido acético



A una solución de 1,18 g (5 mmol) de ácido 4-(4-acetoxifenil)-4-oxobutírico (Arch. Pharm. (Weinheim, Alemania) 284; 292 (1951)) y 1,04 g (5 mmol) de 1-(4-nitrofenil)piperazina (Aldrich) en 20 ml DMF se agregan 1,71 ml (10 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y 1,9 g (5 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-tetrametiluronio (HBTU). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4h, luego los solventes se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

Rendimiento: 1,53 g (72 %).

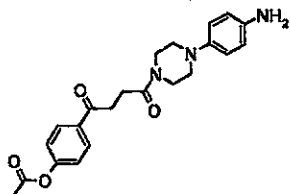
Análisis elemental:

calculado: C 62,11 H 5,45 N 9,88

encontrado: C 61,89 H 5,54 N 9,61

b) Éster 4-{4-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-

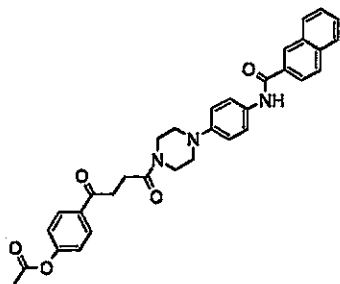
butiril}-fenílico de ácido acético



A una solución de 851 mg (2 mmol) de compuesto nitro 6a en 50 ml de metanol/DMF (3:1) se agrega una cantidad catalítica de Pd sobre carbón (10%) y la suspensión se agita bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador se retira por filtración y el solvente se evapora.

Rendimiento: 791 mg (cuantitativo). El producto se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

c) Éster 4-[4-(4-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butiril]-fenílico del ácido acético



A una solución de 395 mg (1 mmol) de éster 4-{4-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butiril}-fenílico del ácido acético (6b) y 190 mg (1,1 mmol) de ácido 2-naftalencarboxílico (Aldrich) en 20 ml de DMF se agregan 590 mg (1,14 mmol) de PyBOP y 0,35 ml (2 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 4h los solventes se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

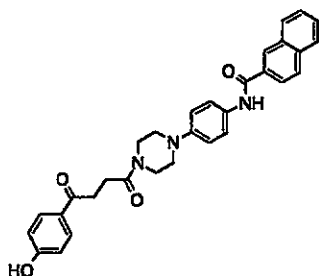
Rendimiento: 374 mg (68 %).

Análisis elemental:

calculado: C 72,12 H 5,69 N 7,65

encontrado: C 72,30 H 5,61 N 7,42

d) (4-{4-[4-(4-hidróxi-fenil)-4-oxo-butiril]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico



242 mg (0,44 mmol) del acetato 6c se disuelven en 30 ml de etanol/DMF (1:1) y se enfrían a 0°C. Después de la adición de 2,2 ml de NaOH 2N la solución se agita por 30 min, luego se agrega ácido acético glacial hasta que el pH es inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de agua y se secó a 40°C al vacío.

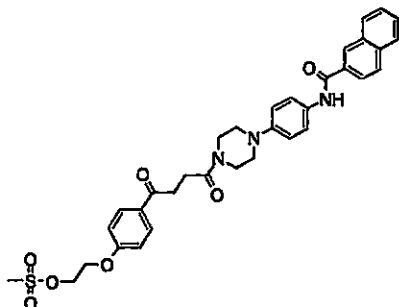
Rendimiento: 223 mg (cuantitativo).

Análisis elemental:

calculado: C 73,35 H 5,76 N 8,28

encontrado: C 73,10 H 5,91 N 8,25

e) éster 2-{4-[4-(4-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butiril]-fenoxi}-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

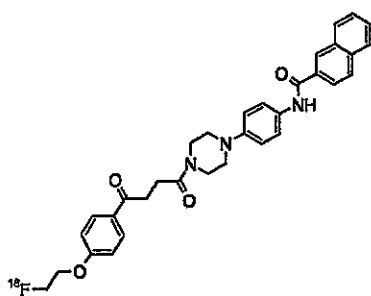


A una solución de 91 mg (0,18 mmol) de (4-{4-[4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butiril]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (6d) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 57 mg (46 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

f) [4-(4-{4-[4-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-fenil]-4-oxo-butiril}-piperazin-1-il)-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico



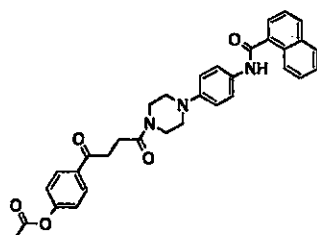
El precursor tosilato 6e se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110°C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se

eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 5,6 min. RCY (d.c.): 35 %. RCP: 98 %.

Ejemplo 7

a) éster 4-[4-(4-{4-[(naftalen-1-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butiril]-fenílico del ácido acético



A una solución de 395 mg (1 mmol) de éster 4-{4-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butiril}-fenílico del ácido acético (6b) y 190 mg (1,1 mmol) de ácido 1-naftalencarboxílico (Aldrich) en 20 ml de DMF se agregan 590 mg (1,14 mmol) de PyBOP y 0,35 ml (2 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y la

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 4h los solventes se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

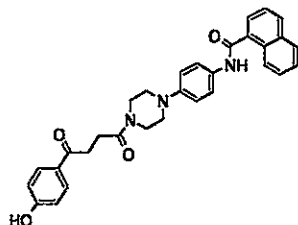
Rendimiento: 336 mg (61 %).

Análisis elemental:

calculado: C 72,12 H 5,69 N 7,65

encontrado: C 71,94 H 5,77 N 7,59

b) (4-{4-[4-(4-hidroxi-fenil)-4-oxo-butiril]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-1-carboxílico



Se disuelven 242 mg (0,44 mmol) del acetato 7a en 30 ml de etanol/DMF (1:1) y se enfría a 0°C. Después de la adición de 2,2 ml de NaOH 2N la solución se agita por 30 min, luego se agrega ácido acético glacial hasta que el pH es inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de agua y se seca a 40°C al vacío.

Rendimiento: 223 mg (cuantitativo).

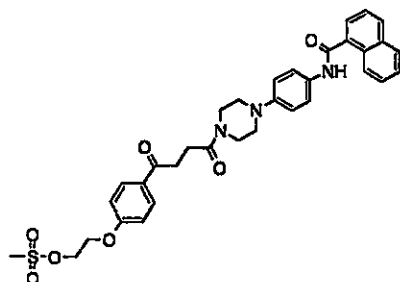
Análisis elemental:

calculado: C 73,35 H 5,76 N 8,28

encontrado: C 73,21 H 5,62 N 8,11

c) éster 2-{4-[4-(4-{4-[(naftalen-1-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-4-oxo-butiril]-fenoxi}-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

gg

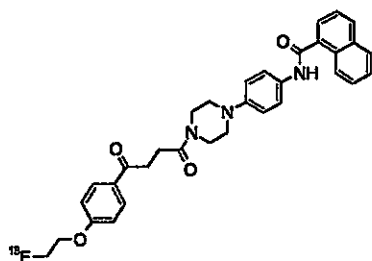


A una solución de 91 mg (0,18 mmol) de (4-{4-[4-(4-hidroxifenil)-4-oxo-butiril]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-1-carboxílico (7b) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 63 mg (51 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

d) [4-(4-{4-[4-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-fenil]-4-oxo-butiril}-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico



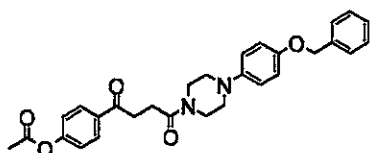
El precursor tosilato 7c se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a

temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 6,0 min. RCY (d.c.): 32 %. RCP: 97 %.

Ejemplo 8

a) éster 4-{4-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxobutiril}-fenílico de ácido acético



A una solución de 652 mg (2,76 mmol) de ácido 4-(4-acetoxifenil)-4-oxobutírico (Arch. Pharm. (Weinheim, Alemania) 284; 292 (1951)) en 70 ml de THF y 0,40 ml de trietila-

mina (2,87 mmol) a -15°C , se agregan 0,396 ml (3,03 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantiene a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregan 740 mg de 1-(4-benciloxi-fenil)-piperazina 3c y 1,7 ml de trietilamina (12,25 mmol) en 30 ml de THF y 30 ml de diclorometano lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantiene bajo 10°C durante otros 15 min y luego se deja alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

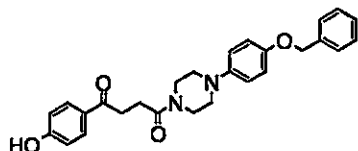
Rendimiento: 219 mg (45 %).

Análisis elemental:

calculado: C 71,59 H 6,21 N 5,76

encontrado: C 71,33 H 6,46 N 5,60

b) 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-(4-hidroxifenil)-butan-1,4-diona



Se disolvió 229 mg (0,47 mmol) del acetato 8a en 30 ml de etanol y se enfrió a 0°C . Después de la adición de 1,5 ml de NaOH 3N la solución se agita por 1 h, se agrega ácido acético glacial hasta que el pH es inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de etanol.

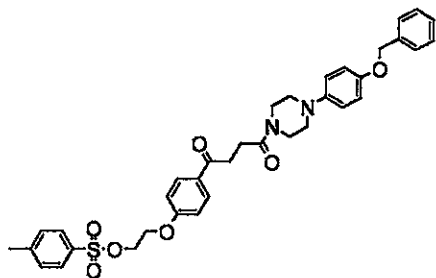
Rendimiento: 186 mg (89 %).

Análisis elemental:

calculado: C 72,95 H 6,35 N 6,30

encontrado: C 72,78 H 6,27 N 6,41

c) éster 2-(4-{4-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxobutiril}-fenoxi)-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

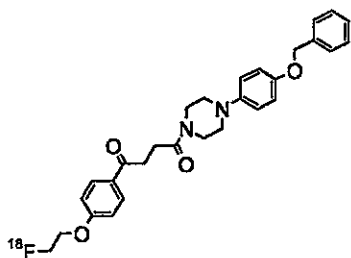


A una solución de 80 mg (0,18 mmol) de 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-(4-hidroxifenil)-butan-1,4-diona (8b) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich) . La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 60 mg (52 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

d) 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-4-[4-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-fenil]-butan-1,4-diona



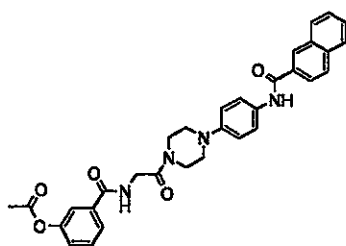
El precursor tosionato 8c se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a

temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 μ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,7 min. RCY (d.c.): 45 %. RCP: 99 %.

Ejemplo 9

a) éster 3-[2-(4-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-fenílico del ácido acético



A una solución de 396 mg (1 mmol) de éster 3-{2-[4-(4-amino-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etilcarbamoil}-fenílico del ácido acético (4b) y 190 mg (1,1 mmol) de ácido 2-naftalencarboxílico (Aldrich) en 20 ml DMF se agregan 590 mg (1,14 mmol) de PyBOP y 0,35 ml (2 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 4h los solventes se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/hexano.

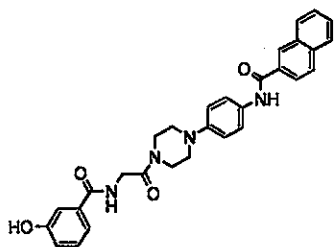
Rendimiento: 0,25 g (43,9 %).

Análisis elemental:

calculado: C 69,80 H 5,49 N 10,18

encontrado: C 69,55 H 5,61 N 10,03

b) (4-{4-[2-(3-hidroxi-benzoilamino)-acetil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico



Se disuelven 240 mg (0,44 mmol) del acetato 9a en 30 ml de etanol/DMF (1:1) y se enfría a 0°C. Después de la adición de 2,2 ml de NaOH 2N la solución se agita por 30 min, luego se agrega ácido acético glacial hasta que el pH es inferior a pH 7 y los solventes se evaporan. El producto crudo se cristaliza a partir de agua y se secó a 40°C al vacío.

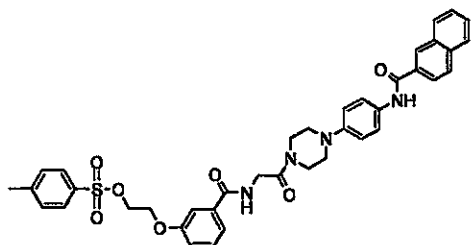
Rendimiento: 220 mg (cuantitativo).

Análisis elemental:

calculado: C 70,85 H 5,55 N 11,02

encontrado: C 70,53 H 5,77 N 10,85

c) éster 2-{3-[2-(4-{4-[(naftalen-2-carbonil)-amino]-fenil}-piperazin-1-il)-2-oxo-etilcarbamoil]-fenoxi}-etílico del ácido toluen-4-sulfónico

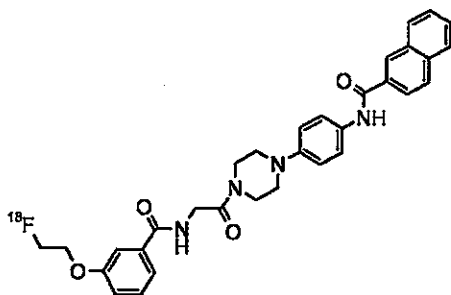


A una solución de 92 mg (0,18 mmol) de (4-{4-[2-(3-hidroxibenzoilamino)-acetil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (9b) en 10 ml de DMF se agregan 62 mg (0,45 mmol) de carbonato de potasio y 100 mg (0,27 mmol) de 1,2 bis(tosiloxi)etano (Aldrich). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el solvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexano.

Rendimiento: 58 mg (46 %).

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor del marcado con F-18.

d) [4-(4-{2-[3-(2-[F-18]fluoro-etoxi)-benzoilamino]-acetil}-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico

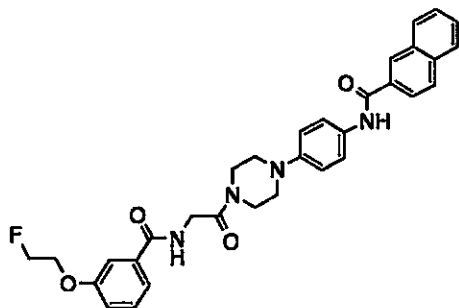


El precursor tosilato 9c se disolvió en dimetilformamida seca (100 µL) y acetonitrilo (400 µL) y se agregó al complejo potasio/ Kryptofix/ fluoruro seco (véase arriba). La solución se calentó a 110 °C durante 6 min y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente por 5 min. La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 10 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak Plus C18 (Waters, WAT020515). El cartucho se enjuagó con agua (20 ml) y el compuesto se eluyó con acetonitrilo (3 ml). El compuesto eluido se diluyó con agua para dar 5 ml y se sometió a purificación HPLC preparativa. Se usó una columna Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 10 mm (Fenomenex, 00G-4435-N0) como fase estacionaria. Se usó una mezcla de agua (A)/ acetonitrilo (B) 3/7 como fase móvil con una velocidad de flujo de 3 ml/ min.

La solución se diluyó con agua para dar un volumen final de 20 ml y se hizo pasar a través de un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501). El cartucho se enjuagó con agua (10 ml) y el compuesto se eluyó con etanol (0,5 ml). El producto final se caracterizó mediante HPLC sobre una columna de HPLC Gemini 5 µ C 18 110 Å, 250 * 4,6 mm (Fenomenex, 00G-4435-E0) con una mezcla isocrática de agua/ acetonitrilo (2/8; v/v) a una velocidad de flujo de 1 ml/ min. Tiempo de retención (t_R): 4,6 min. RCY (d.c.): 39 %. RCP: 99 %.

71
103

e) [4-(4-{2-[3-(2-fluoro-etoxi)-benzoilamino]-acetil}-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (estándar de HPLC)



A una solución de 56 mg (0,11 mmol) de (4-{4-[2-(3-hidroxibenzoilamino)-acetil]-piperazin-1-il}-fenil)-amida del ácido naftalen-2-carboxílico (9b) en 5 ml de DMF se agregan 34 mg (0,25 mmol) de carbonato de potasio y 10 uL (0,13 mmol) de 1-fluoro-2-bromoetano (ABCR, Alemania). La mezcla se calienta a 60°C durante 3 h. El solvente se evapora y el residuo se coloca en sulfóxido de dimetilo y se cromatografía dos veces sobre RP-18 usando un gradiente de agua/acetonitrilo.

Rendimiento: 24 mg (40 %).

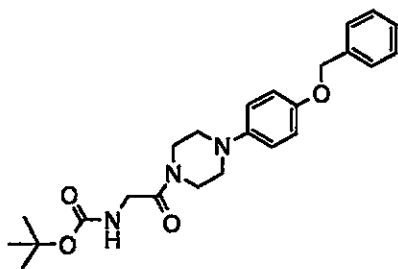
Análisis elemental:

calculado: C 69,30 H 5,63 F 3,43 N 10,10

encontrado: C 69,15 H 5,81 F 3,22 N 10,28

Ejemplo 10

a) éster tert-butílico del ácido {2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico



A una solución de 7,7 g (43,97 mmol) de t-butoxicarbonilglicina (Aldrich) en 800 ml de THF y 8 ml de trietilamina (57,71 mmol) a -15°C, se agregan 5,75 ml (43,97 mmol) de clorformato de isobutilo por goteo y la solución se mantiene a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregan 11,8 g de 1-(4-benciloxifenil)-piperazina (3c) y 29 ml trietilamina (210 mmol) en 300 ml THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantiene bajo 10°C durante otros 15 min y luego se deja alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evapora y el residuo se coloca en acetato de etilo. Esta solución se lava sucesivamente con carbonato de sodio acuoso, agua, solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se seca sobre sulfato de magnesio y luego se evapora. Este residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

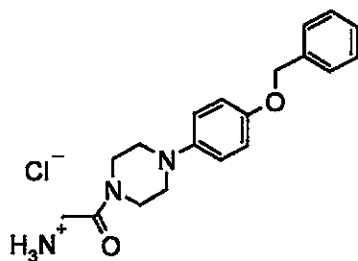
Rendimiento: 15,51 g (82,9 %).

Análisis elemental:

calculado: C 67,74 H 7,34 N 9,87

encontrado: C 67,33 H 7,47 N 9,62

b) cloruro de 2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio

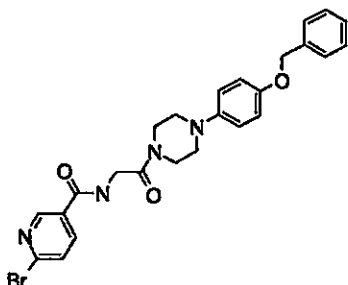


Se suspenden 17,0 g (39,95 mmol) de éster tert-butílico del

ácido {2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-carbámico (10a) en 300 ml de HCl 2N en éter dietílico y se agita durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se retira por filtración y se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío.

Rendimiento: 14,5 g (cuantitativo). El producto se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.

c) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-6-bromo-nicotinamida



A una solución de 202 mg (1 mmol) de ácido 2-bromo-5-piridincarboxílico (Aldrich) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

Rendimiento: 183 mg (35,9 %).

Análisis elemental:

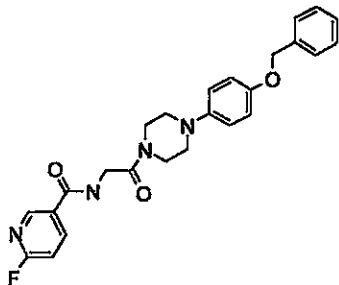
calculado: C 58,95 H 4,95 Br 15,69 N 11,00

encontrado: C 58,66 H 5,18 Br 15,20 N 11,36

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es

adecuado como un precursor para el marcado con F-18.

d) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-6-fluoro-nicotinamida



A una solución de 141 mg (1 mmol) de ácido 2-fluoro-5-piridincarboxílico (Aldrich) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

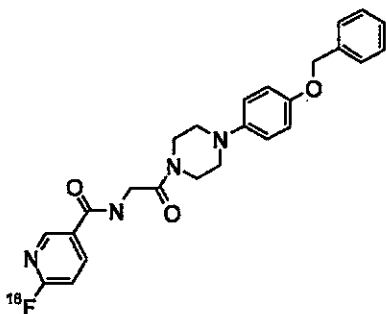
Rendimiento: 302 mg (67,3 %).

Análisis elemental:

calculado: C 66,95 H 5,62 F 4,24 N 12,49

encontrado: C 66,84 H 5,97 F 3,95 N 12,52

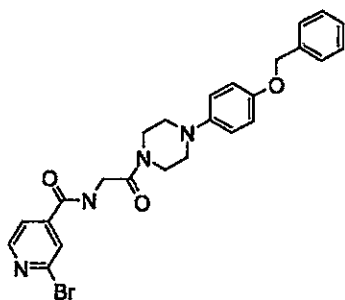
e) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-6-[F-18]-fluoro-nicotinamida



Se capturó [^{18}F]Fluoruro acuoso (5,1 GBq) en un cartucho QMA (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) y se eluyó con 5mg de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ en 0,95ml de MeCN +1mg de K_2CO_3 en 50 μl de agua en un vial Wheaton (5ml). El solvente se eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se hizo más arriba. Se agregó una solución de precursor 10c (5 mg) en 700 μl de DMSO anhidro. Después de calentar a 180°C durante 30 min la mezcla de reacción cruda se diluyó con agua a un volumen total y se purificó por HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocrático, acetonitrilo al 35% en ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min; $t_R=18\text{min}$. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40ml de agua y se inmovilizó sobre un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501), que se lavó con 5ml de agua y se eluyó con 1ml de etanol para dar 1015 MBq del producto (36%, corregido por el decaer radiactivo; pureza radioquímica >99%). El producto deseado se caracterizó mediante coinfección con el estándar F-19 no radiactivo en la HPLC analítica: Agilent ZORBAX 300SB-C18 250*4,6 mm ; 5 μm Agilent; PN 880995-902; A): Agua + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 a 10 min, 35% B; 10 a 10:30 min, 35% B a 100%B; 1mL/min ($t_R=7,6\text{min}$), RCP: 99 % (HPLC).

Ejemplo 11

a) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-bromo-isonicotinamida



A una solución de 202 mg (1 mmol) de ácido 2-bromo-4-piridincarboxílico (Alfa) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol. Las fracciones que contienen producto se recogen y se recrystaliza a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 165 mg (32,4 %).

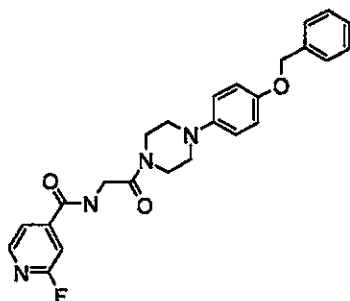
Análisis elemental:

calculado: C 58,95 H 4,95 Br 15,69 N 11,00

encontrado: C 58,32 H 5,09 Br 15,11 N 10,73

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor para el marcado con F-18.

b) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-fluoro-isonicotinamida



A una solución de 141 mg (1 mmol) de ácido 2-fluoro-4-piridincarboxílico (Aldrich) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

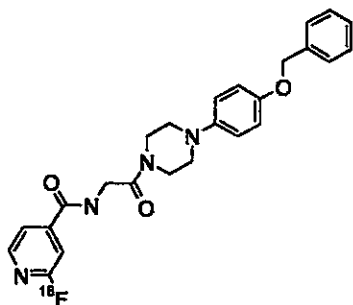
Rendimiento: 326 mg (72,7 %).

Análisis elemental:

calculado: C 66,95 H 5,62 F 4,24 N 12,49

encontrado: C 66,58 H 5,81 F 4,03 N 12,68

c) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-[F-18]-fluoro-isonicotinamida

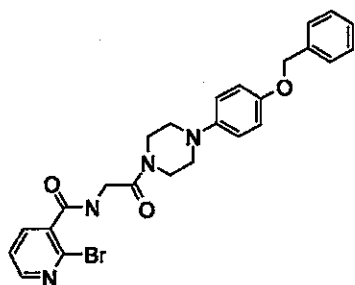


Se capturó [^{18}F]Fluoruro acuoso (4,9 GBq) en un cartucho QMA (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) y se eluyó con 5mg de $\text{K}_2,2,2$ en 0,95ml de MeCN +1mg de K_2CO_3 en 50 μl de agua en un vial Wheaton (5ml). El solvente se eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se realizó precedentemente. Se agregó una solución de precursor 11a (5

mg) en 700 μ l de DMSO anhidro. Después de calentar a 180°C durante 30 min la mezcla de reacción cruda se diluyó con agua a un volumen total de 5mL y se purificó por HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocrático, acetonitrilo al 35% en ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min; t_R =18min. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40ml de agua y se inmovilizó sobre un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501), que se lavó con 5ml de agua y se eluyó con 1 ml de etanol para dar 1293 MBq del producto (44%, corregido por el decaimiento radiactivo) lo cual se caracterizó y se reconfirmó mediante coinyección con el estándar fluoro F-19 no radiactivo usando HPLC analítica: Agilent ZORBAX 300SB-C18 50*4,6 mm ; 5 μ m Agilent; PN 880995-902, A): Agua + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 a 10 min, 35% B; 10 a 10:30 min, 35% B a 100%B; 1mL/min, (t_R =7,5min), RCP: >99 %(HPLC).

Ejemplo 12

a) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-bromo-nicotinamida



A una solución de 202 mg (1 mmol) de ácido 2-bromo-nicotínico (Aldrich) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de

N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

Rendimiento: 210 mg (41,2 %).

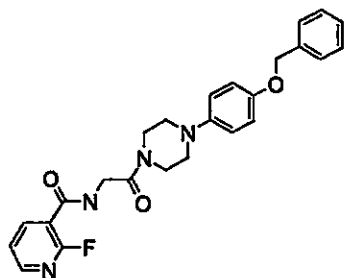
Análisis elemental:

calculado: C 58,95 H 4,95 Br 15,69 N 11,00

encontrado: C 59,11 H 4,75 Br 15,39 N 11,03

El compuesto tiene una pureza >95% de acuerdo con HPLC y es adecuado como un precursor para el marcado con F-18.

b) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-fluoro-nicotinamida



A una solución de 141 mg (1 mmol) de ácido 2-fluoro-nicotínico (Aldrich) y 398 mg (1,1 mmol) de cloruro de 2-[4-(4-benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil-amonio (10b) en 20 ml de DMF se agregan 624 mg (1,2 mmol) de PyBOP y 0,61 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

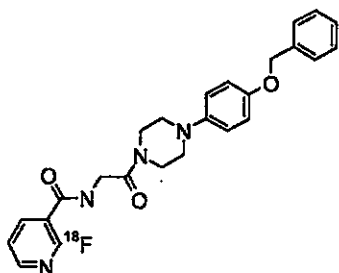
Rendimiento: 326 mg (72,7 %).

Análisis elemental:

calculado: C 66,95 H 5,62 F 4,24 N 12,49

encontrado: C 66,71 H 5,79 F 3,88 N 12,30

c) N-{2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-[F-18]-fluoro-nicotinamida



Se capturó [^{18}F]Fluoruro acuoso (7 GBq) en un cartucho QMA (Waters, Sep Pak Light QMA Part.No.: WAT023525) y se eluyó 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 eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se realizó precedentemente. Se agregó una solución de precursor 12a (5 mg) en 700 μl DMSO anhidro. Después de calentar a 180°C durante 30 min la mezcla de reacción cruda se diluyó con agua a un volumen total de 5mL y se purificó por HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm, Advanced Chromatography Technologies; Cat.No.: ACE 321-2510; isocrático, acetonitrilo al 35% en ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min; t_R =19min. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40ml de agua y se inmovilizó sobre un cartucho Sep-Pak light C18 (Waters, WAT023501), que se lavó con 5ml de agua y se eluyó con 1ml de etanol para dar 2015 MBq del producto (49%, corregido por el decaimiento radiactivo) lo cual se caracterizó y se reconfirmó mediante coinyección con el estándar fluoro F-19 no radiactivo usando HPLC analítica: Agilent ZORBAX 300SB-C18

50*4,6 mm ; 5 μ m Agilent; PN 880995-902, A): Agua + 0,1% TFA, B): MeCN + 0,1% TFA, 0 a 10 min, 35% B; 10 a 10:30 min, 35% B a 100%B; 1mL/min, (t_R =7,8min), RCP: >99 % (HPLC).

Ejemplo 13: datos biológicos

a) Métodos

Estudios de unión usando homogenato de cerebro humano

Se llevó a cabo un ensayo de competición con un ligando amiloide tritiado en placas de 96 pocillos (Greiner bio-one; Cat. 651201; Lot. 06260130) usando homogenatos de cerebro de pacientes con AD.

Los homogenatos se prepararon mediante homogenización (Ultra-Turrax, ajuste 2, 30 segundos, 24000 rpm) de corteza frontal disecada conteniendo materia gris y materia blanca de pacientes con AD en solución salina amortiguada con fosfato (PBS, pH 7,4). El homogenato con una concentración de 100 mg tejido húmedo/ml se dividió en alícuotas de 300 μ l y se almacenó a -80°C.

Se incubaron diferentes concentraciones de las sustancias de prueba sin marcar con 100 μ g/ml de homogenato y 10 nM del ligando tritiado en PBS, 0,1% de BSA (volumen final 200 μ l) durante 3 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se filtró la mezcla de unión a través de filtros Whatman GF/B (humedecidos con PBS, 0,1% de BSA) usando un recolector de muestras Filtermate 196 (Packard). Luego se lavaron dos veces los filtros con PBS, 0,1% de BSA y se agregaron 40 μ l de líquido de centelleo a cada pocillo antes de medir la radiactividad unida en un dispositivo TopCount (Perkin Elmer). La

unión no específica se evaluó mediante agregado un exceso de 1000x del ligando tritiado a la mezcla de reacción. Finalmente, se calcularon los valores de IC50 con la ayuda de un programa de análisis apropiado.

Análisis autorradiográfico

Para el estudio se usaron secciones recién congeladas así como también embebidas en parafina del lóbulo frontal de pacientes con demencia de Alzheimer, pacientes con demencia frontotemporal y controles de la misma edad.

Se montaron las secciones congeladas, cortadas con 18 μ m de espesor en un criostato (Leica, Alemania) y las secciones en parafina, cortadas en un micrótomos de deslizamiento (Leica) con un espesor de 6 μ m, sobre portas de vidrio (Superfrost Plus, Fa.Menzel, Braunschweig Alemania). Las secciones congeladas se dejaron adherir a los portas durante varias noches a -20°C. Las secciones embebidas en parafina se desparafinaron usando métodos histológicos de rutina. Para los estudios de unión, se incubaron las secciones con el compuesto de prueba marcado con F-18 a 10 Bq/ μ l diluido en amortiguador de HEPES 25 mM, pH 7,4, 0,1% de BSA (entre 200 y 300 μ l/corte) durante 1,5 horas a temperatura ambiente en una cámara húmeda. Para los experimentos de bloqueo, se agregó un exceso de 1000 veces de una sustancia de prueba sin marcar a la mezcla de incubación. Luego de la hibridización, se lavaron las secciones cuatro veces con amortiguador HEPES, 0,1% de BSA (o alternativamente dos veces con 40% de etanol) y finalmente se sumergieron dos veces en agua destilada durante 10 segundos.

Las secciones secadas al aire se expusieron a las placas de obtención de imágenes y se detectaron las señales mediante un dispositivo Phosphorimager (Fuji BAS5000).

Biodistribución

Se llevaron a cabo estudios de biodistribución y excreción en ratones NMRI macho (peso corporal de aproximadamente 30 g; 3 animales por punto de tiempo). Los animales se mantuvieron bajo condiciones normales de laboratorio a una temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ y un ritmo de oscuridad/luz de 12 horas. El alimento y el agua fueron provistos *ad libitum*. Los animales se examinaron clínicamente durante un período de aclimatación de al menos 3 días antes del comienzo del estudio para constatar la ausencia de signos clínicos anormales.

A los 2, 5, 30, 60, 240 minutos luego de inyección intravenosa a través de la vena de la cola de aproximadamente 150 kBq en 100 μl del compuesto de prueba, se colectaron cuantitativamente orina y heces. En los mismos puntos de tiempo, se sacrificaron los animales por decapitación y bajo anestesia con isofluorano y se quitaron los siguientes órganos y tejidos para la determinación de radiactividad usando un contador gamma: bazo, hígado, riñón, pulmón, fémur, corazón, cerebro, grasa, tiroides, músculo, piel, sangre, cola, estómago (sin contenido), testículo, intestino (con contenido), páncreas, adrenales, y el resto del cuerpo. Para el análisis se calculó el porcentaje corregido por decaimiento de la dosis inyectada por peso de tejido ($\%ID/g \pm$ desviación estándar).

b) Resultados

Distribución en órganos de señal de F-18 de 3g en ratones

punto de tiempo	2min		5min		30min		60min		240min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
bazo	1.73	0.26	2.22	0.13	1.28	0.08	0.86	0.10	0.36	0.06
hígado	6.35	1.12	13.36	2.37	8.75	0.75	5.04	1.07	1.44	0.13
riñón	15.52	0.74	14.38	0.46	11.43	1.95	7.70	3.56	1.05	0.12
pulmón	5.58	0.82	4.05	0.51	2.55	0.07	1.66	0.43	0.59	0.13
fémur	1.95	0.22	1.79	0.12	1.05	0.08	1.11	0.11	3.06	0.76
corazón	15.57	3.77	8.25	1.31	3.47	0.09	2.07	0.40	0.61	0.04
cerebro	5.15	0.33	4.14	0.56	1.66	0.02	0.93	0.12	0.42	0.03
grasa	1.97	0.29	2.44	1.14	4.26	3.05	2.38	1.61	0.34	0.09
tiroides	3.87	0.88	3.67	1.08	1.78	0.19	1.04	0.13	0.56	0.14
músculo	3.95	1.47	3.17	0.31	1.95	0.39	1.31	0.50	0.30	0.07
piel	1.72	0.22	2.15	0.15	1.93	0.03	1.29	0.22	0.42	0.06
sangre	1.72	0.09	2.12	0.09	1.85	0.15	1.32	0.25	0.57	0.06
cola	8.94	3.00	9.06	5.33	4.73	2.49	2.57	0.51	1.98	1.08
estómago	4.78	0.88	4.49	0.46	2.20	0.34	1.53	0.28	0.82	0.29
testículo	1.19	0.24	1.58	0.19	1.44	0.23	1.84	0.65	0.38	0.07
intestino	1.93	0.11	1.87	0.23	4.58	0.27	6.47	1.14	8.50	1.85
páncreas	4.96	0.46	4.26	0.09	2.21	0.24	1.22	0.22	0.32	0.09
adrenales	7.57	2.04	10.67	4.23	4.49	2.77	1.77	0.25	1.03	0.32

Autorradiografía

La figura 1 muestra el análisis autorradiográfico de la unión de 3g a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas Aβ (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD

se indica mediante flechas.

Distribución en órganos de señal de F-18 de 10e en ratones

%ID/g punto de tiempo	2min		5min		30min		60min		240min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
bazo	1.96	0.26	1.99	0.11	1.08	0.12	0.35	0.05	0.06	0.03
hígado	7.44	1.69	12.02	0.72	9.60	0.42	5.27	1.00	2.29	0.41
riñón	8.58	0.72	7.92	0.80	6.29	0.18	2.61	0.31	0.50	0.02
pulmón	4.31	0.27	3.86	0.09	1.93	0.15	0.89	0.22	0.10	0.00
fémur	1.44	0.14	1.53	0.11	1.15	0.10	1.43	0.35	1.75	0.15
corazón	5.18	0.15	4.49	0.50	1.85	0.11	0.69	0.05	0.11	0.01
cerebro	4.98	1.22	4.33	0.55	1.44	0.27	0.44	0.04	0.04	0.01
grasa	1.79	0.99	2.66	0.24	1.95	0.09	0.67	0.07	0.15	0.06
tiroides	2.51	0.32	2.62	0.22	1.26	0.12	0.56	0.18	0.35	0.11
músculo	2.40	0.10	2.07	0.13	1.16	0.37	0.34	0.02	0.06	0.02
piel	1.37	0.11	1.76	0.07	1.39	0.11	0.51	0.01	0.08	0.02
sangre	2.01	0.22	1.98	0.12	1.38	0.04	0.55	0.02	0.09	0.01
cola	8.65	2.47	6.65	1.67	1.86	0.75	1.00	0.22	0.69	0.31
estómago	3.69	0.21	2.84	0.25	2.40	1.18	1.09	0.25	0.50	0.52
testículo	1.53	0.04	1.81	0.20	1.28	0.11	0.52	0.10	0.06	0.00
intestino	2.13	0.30	2.40	0.10	8.20	0.17	10.63	0.82	6.90	0.59
páncreas	4.59	0.40	4.54	0.72	2.27	0.15	0.92	0.17	1.07	0.85
adrenales	7.86	2.13	6.20	0.43	2.36	0.68	0.67	0.22	0.43	0.25

Autorradiografía

La figura 2 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 10e a crioseccio-

100

nes de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas AS (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de mues- tras de AD se indica mediante flechas.

Distribución en órganos de señal F-18 de 11c en ratones

%ID/g punto de tiempo	2 min		6 min		30 min		60 min		240 min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
bazo	1.47	0.39	2.01	0.54	0.93	0.09	0.37	0.07	0.09	0.01
hígado	7.17	1.92	12.14	2.51	9.41	1.98	4.72	0.75	2.09	0.19
riñón	7.98	1.21	8.07	1.53	7.33	1.58	4.37	0.54	1.12	0.22
pulmón	4.14	0.23	3.76	0.46	1.95	0.26	0.89	0.08	0.31	0.17
fémur	1.53	0.06	1.54	0.42	0.88	0.10	0.38	0.03	0.16	0.04
corazón	4.88	1.05	4.38	1.08	1.54	0.24	0.54	0.08	0.13	0.03
cerebro	5.54	0.32	4.73	1.38	1.00	0.09	0.34	0.07	0.05	0.01
grasa	1.52	0.58	1.84	1.02	1.94	0.19	0.80	0.33	0.08	0.03
tiroides	3.11	0.56	2.41	0.55	1.08	0.19	0.50	0.07	0.19	0.07
músculo	2.38	0.13	2.54	0.70	1.03	0.10	0.38	0.07	0.07	0.01
piel	1.22	0.07	1.80	0.26	1.43	0.21	0.66	0.31	0.10	0.02
sangre	1.70	0.16	1.78	0.22	1.13	0.16	0.49	0.06	0.12	0.03
cola	8.55	1.68	5.41	3.33	3.21	0.09	0.87	0.23	0.39	0.20
estómago	3.46	0.37	3.07	0.52	3.10	0.60	1.13	0.47	0.34	0.10
testículo	1.36	0.28	1.70	0.36	1.13	0.17	0.65	0.15	0.15	0.01
intestino	2.14	0.13	2.66	0.26	10.01	0.75	14.79	1.58	13.00	2.12
páncreas	4.44	0.33	3.97	0.79	2.20	0.55	0.77	0.22	0.18	0.05
adrenales	9.24	3.42	5.60	3.03	2.41	0.73	2.45	1.49	0.30	0.24

Autorradiografía

La figura 3 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 11c a crioseccio- nes de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas AS (HC/FTD)

(control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestas de AD se indica mediante flechas.

Distribución en órganos de señal de F-18 de 12c en ratones

%ID/g punto de tiempo	2 min		6 min		30 min		60 min		240 min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
bazo	132	0.37	2.08	0.16	0.87	0.04	0.42	0.04	0.06	0.01
hígado	5.84	1.96	8.93	1.76	8.20	0.44	6.01	0.80	2.40	0.11
riñón	7.70	1.04	7.76	0.50	7.88	1.44	3.63	0.34	0.58	0.05
pulmón	3.52	0.34	3.73	0.07	1.78	0.33	0.78	0.15	0.15	0.01
fémur	1.70	0.24	1.63	0.05	5.55	0.89	7.65	0.92	7.98	1.25
corazón	4.76	0.98	4.28	0.20	1.52	0.04	0.69	0.08	0.08	0.00
cerebro	5.37	0.88	4.60	0.10	1.28	0.03	0.60	0.11	0.07	0.01
grasa	1.00	0.16	1.92	0.38	1.89	0.13	1.28	0.04	0.11	0.08
tiroides	3.58	0.46	3.10	0.58	1.82	0.24	1.27	0.33	0.41	0.04
músculo	2.48	0.44	17.41	25.71	0.88	0.04	0.47	0.07	0.08	0.05
piel	1.25	0.03	1.23	0.99	1.51	0.04	0.68	0.10	0.08	0.00
sangre	1.78	0.19	1.90	0.16	1.30	0.02	0.70	0.15	0.09	0.01
cola	12.72	8.58	6.80	3.78	2.72	0.91	3.08	0.64	1.30	0.24
estómago	3.14	0.22	3.52	0.08	1.91	0.45	1.89	0.70	0.71	0.13
testículo	1.21	0.45	1.79	0.17	1.09	0.04	0.58	0.10	0.08	0.00
intestino	1.78	0.33	2.44	0.28	6.62	0.87	8.88	1.22	10.54	3.63
páncreas	3.58	0.26	4.30	0.28	1.55	0.25	0.75	0.09	0.12	0.01
adrenales	6.80	1.76	10.38	6.50	2.77	1.44	1.55	0.61	0.40	0.25

111

Autorradiografía

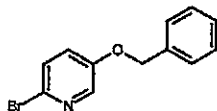
La figura 4 muestra el análisis autorradiográfico de la unión del ejemplo 12c a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sin placas A β (HC/FTD) (control sano/demencia frontotemporal). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

Valores de IC50 de compuestos seleccionados

La figura 5 muestra los valores de IC50 en [nM] de compuestos seleccionados medidos en un ensayo de competición usando homogenato de cerebro de pacientes AD.

Ejemplo 14

a) 5-Benciloxi-2-bromo-piridina



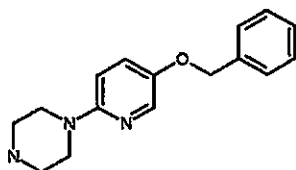
A una solución de 10,0 g (57,47 mmol) de 2-bromo-5-hidroxipiridina en 400 ml de DMF se agregó 14,75 g (86,21 mmol) de bromuro de bencilo y 23,82 g (172,4 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla se agitó durante 6 h a 60°C y durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se eliminó por filtración y después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol.

Rendimiento: 14,82 g (96,7 %).

MS (ESIpos): m/z = 264, 266 $[M+H]^+$

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 5,10 (s, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 6H), 8,14 (d, 1H).

b) 1-(5-Benciloxi-piridin-2-il)-piperazina



Todos los materiales de vidrio se secaron a 100°C. A una solución de 5,27 g (61,22 mmol) de piperazina en 180 ml tolueno se agregó 561 mg (0,61 mmol) de tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) y 520 mg (0,83 mmol) de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo). Luego, se agregó una solución de 14,7 g (55,66 mmol) de 5-benciloxi-2-bromo-piridina (ejemplo 14a) en THF seguido por una suspensión de 8,02 g (83,48 mmol) de t-butilato de sodio en THF.

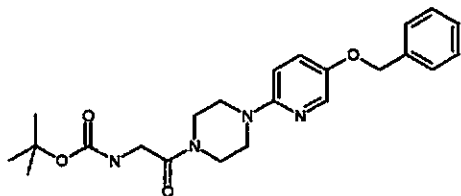
La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 6 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación de los solventes el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol.

Rendimiento: 7,12 g (47,0 %).

MS (ESIpos): $m/z = 270$ $[M+H]^+$

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 2,97 - 3,07 (m, 4H), 3,36 - 3,46 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,29 - 7,48 (m, 5H), 8,00 (d, 1H).

c) (2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil)carbamato de tert-butilo



A una solución de 4,63 g (26,43 mmol) t-Butoxicarbonilglicina (Aldrich) en 500 ml de THF y 5 ml de trietilamina (35,87 mmol) a -15°C, se agregaron 3,43 ml (26,43 mmol) de

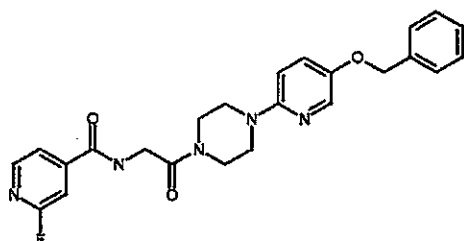
cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantuvo a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregaron 7,12 g de 1-(5-Benciloxi-piridin-2-il)-piperazina (14b) y 18 ml de trietilamina (129 mmol) en 200 ml de THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantuvo bajo -10°C durante otros 15 min y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evaporó y el residuo se colocó en acetato de etilo. Esta solución se lavó en forma sucesiva con carbonato de sodio acuoso, agua, solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó. Este residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 8,04 g (70,6 %).

MS (ESIpos): $m/z = 427 [M+H]^+$

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 3,51 (br. s., 4H), 3,70 - 3,81 (m, 2H), 4,02 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,53 (br. s., 1H), 6,65 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,30 - 7,48 (m, 5H), 8,00 (d, 1H).

d) N-(2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2-fluoropiridin-4-carboxamida



Se suspendió 8,0 g (18,76 mmol) de (2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil) carbamato de tert-butilo

(14c) en 160 ml de HCl 2N en éter dietílico y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío. Rendimiento: 7,4 g (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

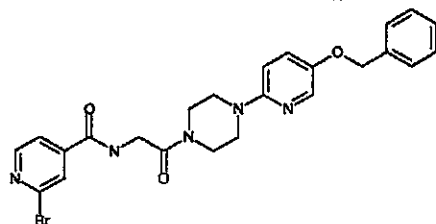
A una solución de 177 mg (1,25 mmol) de ácido 2-fluoropiridin-4-carboxílico (Aldrich) y 501 mg (1,38 mmol) del clorhidrato preparado precedentemente en 40 ml de DMF se agregaron 784 mg (1,5 mmol) de PyBOP y 0,80 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

Rendimiento: 315 mg (50,2 %).

MS (ESIpos): $m/z = 449 [M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3,37 (br. s., 2H), 3,44 (br. s., 2H), 3,52 - 3,66 (m, 4H), 4,22 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,27 - 7,47 (m, 6H), 7,53 (s, 1H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,01 (t, 1H).

e) N-(2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2-bromopiridin-4-carboxamida



Se suspendió 8,0 g (18,76 mmol) de (2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil) carbamato de tert-butilo

(14c) en 160 ml de HCl 2N en éter dietílico y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío. Rendimiento: 7,4 g (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

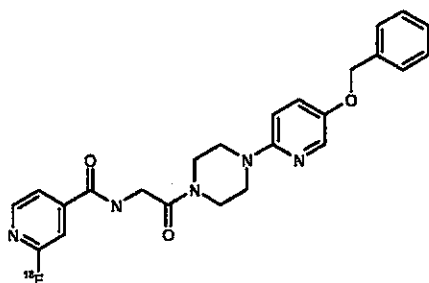
A una solución de 1,01 g (5,01 mmol) de ácido 2-bromopiridin-4-carboxílico (Aldrich) y 2,0 g (5,51 mmol) del clorhidrato preparado precedentemente en 160 ml de DMF se agregaron 3,13 g (6,0 mmol) de PyBOP y 2,75 ml de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol.

Rendimiento: 739 mg (27,7 %).

MS (ESIpos): $m/z = 510, 512 [M+H]^+$

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,72 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 3,51 - 3,64 (m, 4H), 4,21 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,25 - 7,48 (m, 6H), 7,81 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 9,06 (s, 1H).

f) [^{18}F]-N-(2-{4-[5-(benciloxi)piridin-2-il]piperazin-1-il}-2-oxoetil)-2-fluoropiridin-4-carboxamida



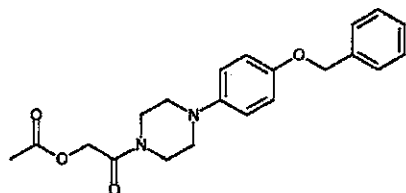
Se capturó [^{18}F]Fluoruro acuoso 38,7GBq en un cartucho QMA

(Waters) y se eluyó con 2mL de una solución de TBAOH (1,5mL MeCN, 0,3 ml H₂O + 8µL TBAOH sol. (40%)) en el reactor. El solvente se eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se realizó precedentemente. Se agregó una solución de precursor 14e (5 mg) en 500 µl de DMSO anhidro. Después de calentar a 180 °C durante 20 min la mezcla de reacción cruda se diluyó con 4 ml de agua/MeCN (50:50) y se purificó por HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocrático, 25% acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min; t_R~22 min. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40mL de agua y se inmovilizó sobre un cartucho Sep-Pak plus tC18 corto (Waters), que se lavó con 5mL de agua y se eluyó con 1mL de etanol para dar los 3,5 GBq del producto marcado con F-18 (15,5 % de rendimiento rc., corregido por el decaimiento radiactivo; >96% HPLC) en 1000µl de EtOH en un tiempo promedio de síntesis de ~80 min. El producto marcado con F-18 deseado 14f (t_R=3,2 min) se analizó usando HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; gradiente de solventes: comienzo 5 % acetonitrilo - 95 % acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1% en 7 min., flujo: 2mL/min y confirmado mediante coinyección con el estándar fluoro F-19 no radiactivo correspondiente 14d en la HPLC analítica (t_R=3,1 min).

El análisis mediante HPLC se muestra en Fig. 6 A y Fig. 6 B.

Ejemplo 15

a) 2-{4-[4-(Benciloxi)fenil]piperazin-1-il}-2-oxoacetato de etilo



A una solución de 1,42 g (12 mmol) de ácido acetoxiacético (Aldrich) en 300 ml de THF y 7,5 ml de trietilamina (54,3 mmol) a -15°C , se agregaron 1,73 ml (13,23 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantuvo a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregaron 3,23 g (12 mmol) de 1-(4-benciloxifenil)-piperazina (3c) y 1,74 ml trietilamina (12,5 mmol) en 240 ml de THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantuvo bajo -10°C durante otros 15 min y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evaporó y el residuo se colocó en acetato de etilo. Esta solución se lavó en forma sucesiva con carbonato de sodio acuoso, agua, solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó. Este residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

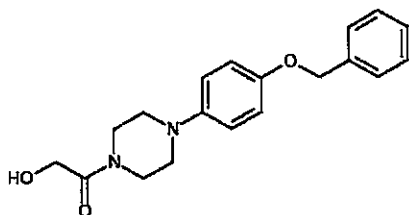
Rendimiento: 1,12 g (25,2 %).

MS (ESIpos): $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

^1H -RMN (300MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 2,21 (s, 3H), 3,02 - 3,14 (m, 4H), 3,55 (br. s., 2H), 3,78 (br. s., 2H), 4,78 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,83 - 7,00 (m, 4H), 7,29 - 7,48 (m, 5H).

b) 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona

115



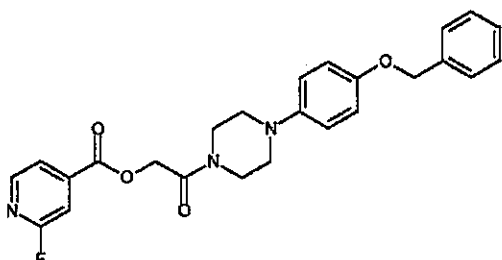
Se disolvió 246 mg (0,67 mmol) del acetato 15a en 40 ml de etanol y se enfrió a 0°C. Después de la adición de 2,1 ml de NaOH 3N la solución se agitó durante 1 h, se agregó ácido acético glacial hasta que el pH fue inferior a pH 7 y los solventes se evaporaron. El producto crudo se cristalizó a partir de etanol.

Rendimiento: 116 mg (52,7 %).

MS (ESIpos): $m/z = 327 [M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 3,01 - 3,14 (m, 4H), 3,37 - 3,49 (m, 2H), 3,63 (t, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 4,22 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,83-7,00 (m, 4H), 7,29-7,49 (m, 5H).

c) 2-fluoropiridin-4-carboxilato de 2-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperazin-1-il}-2-oxoetilo



A una solución de 28,2 mg (0,2 mmol) de ácido 2-fluoropiridin-4-carboxílico (Aldrich) en 5 ml de THF y 29 μL (microlitro) de trietilamina (0,2 mmol) a -15°C, se agregaron 31,6 μL (0,22 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantuvo a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregaron 65,28 mg (0,2 mmol) de 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona (15b) y 125 μL de

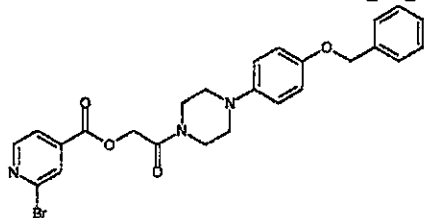
triethylamina (0,9 mmol) en 5 ml de THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantuvo bajo -10°C durante otros 15 min y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evaporó y el residuo se colocó en acetato de etilo. Esta solución se lavó en forma sucesiva con carbonato de sodio acuoso, agua, solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó. Este residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 30 mg (33,4 %).

MS (ESIpos): $m/z = 450 [M+H]^+$

^1H -RMN (400MHz, CLOROFORM- d): δ [ppm] = 3,03 - 3,18 (m, 4H), 3,61 (br. s., 2H), 3,81 (br. s., 2H), 5,06 (d, 4H), 6,87 - 6,99 (m, 4H), 7,29 - 7,47 (m, 5H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,83 (dt, 1H), 8,40 (d, 1H).

d) 2-bromopiridin-4-carboxilato de 2-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperazin-1-il}-2-oxoetilo



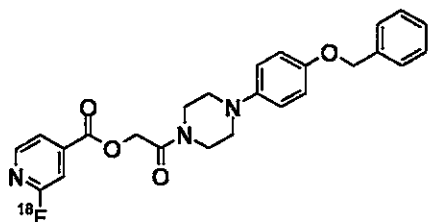
A una solución de 185,7 mg (0,92 mmol) de ácido 2-bromopiridin-4-carboxílico (Aldrich) en 25 ml de THF y 0,2 ml de triethylamina (1,44 mmol) a -15°C, se agregaron 132,3 μL (1,01 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantuvo a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agre-

garon 300 mg (0,92 mmol) de 1-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona (15b) y 0,6 ml de trietilamina (4,3 mmol) en 24 ml de THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantuvo bajo -10°C durante otros 15 min y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evaporó y el residuo se colocó en acetato de etilo. Esta solución se lavó en forma sucesiva con carbonato de sodio acuoso, agua, solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó. Este residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. Rendimiento: 145 mg (30,6 %).

MS (ESIpos): m/z = 510, 512 [M+H]⁺

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORM-d): δ [ppm]=3,11 (d, 4H), 3,60 (br. s., 2H), 3,80 (br. s., 2H), 5,05 (d, 4H), 6,86 - 6,99 (m, 4H), 7,29-7,48 (m, 5H), 7,89 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

e) 2-fluoropiridin-4-carboxilato de [¹⁸F]-2-{4-[4-(benciloxi)fenil]piperazin-1-il}-2-oxoetilo



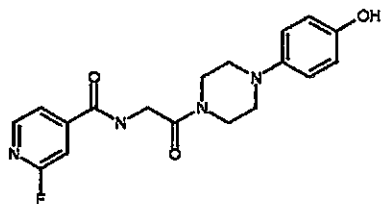
Se capturó [¹⁸F]Fluoruro acuoso 19 GBq en un cartucho QMA (Waters) y se eluyó con 2mL de una solución de TBAOH (1,5mL MeCN, 0,3 ml H₂O + 8μL TBAOH sol. (40%)) en el reactor. El solvente se eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo

una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se realizó precedentemente. Se agregó una solución de precursor 15d (5 mg) en 500 µl DMSO anhidro. Después de calentar a 180 °C durante 20 min la mezcla de reacción cruda se diluyó con 4 ml de agua/MeCN (50:50) y se purificó por HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocrático, 40% acetonitrilo en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min; t_R ~24 min. La fracción de HPLC recogida se diluyó con 40mL de agua y se inmovilizó en un cartucho Sep-Pak plus tC18 corto (Waters), que se lavó con 5mL de agua y se eluyó con 1mL de etanol para dar los 0,2 GBq del producto marcado con F-18 15e (2 % de rendimiento rc., corregido por el decaimiento radiactivo; >98% HPLC) en 1000µl EtOH en un tiempo promedio de síntesis de ~80 min. El producto marcado con F-18 deseado 15e (t_R =4,3 min) se analizó usando HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; gradiente de solventes: comienzo 5 % acetonitrilo - 95 % acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1% en 7 min., flujo: 2mL/min y se confirmó mediante coinyección con el estándar fluoro F-19 no radiactivo correspondiente 15c en la HPLC analítica (t_R =4,2 min).

Los análisis HPLC se muestran en Fig. 7 A y Fig. 7 B.

Ejemplo 16

a) 2-Fluoro-N-{2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}piridin-4-carboxamida

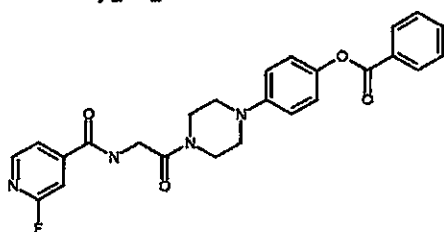


A una solución de 280 mg (0,62 mmol) de N-{2-[4-(4-Benciloxifenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-2-fluoro-isonicotinamida (11b) en 70 ml de metanol se agregó 100 mg de paladio sobre carbono activado (10%) y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Luego se retiró por filtración del catalizador y la solución se evaporó al vacío. El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 175 mg (54,8%).

MS (ESIpos): m/z = 359 [M+H]⁺

b) benzoato de 4-(4-{N-[(2-fluoropiridin-4-il)carbonil]glicil}piperazin-1-il)fenilo



A una solución de 57,9 mg (0,47 mmol) de ácido benzoico en 10 ml de THF y 90 uL (0,65 mmol) de trietilamina a -15°C, se agregaron 62,06 uL (0,47 mmol) de cloroformato de isobutilo por goteo y la solución se mantuvo a esta temperatura por otros 15 min. Luego, se agregaron 170 mg (0,47 mmol) de ejemplo 16a, preparado precedentemente, y 0,4 ml de trietilamina (2,87 mmol) en 20 ml THF/diclorometano (1:1) lentamente a esta solución fría, la temperatura se mantuvo bajo -10°C durante otros 15 min y luego se dejó alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche el solvente se evaporó y el residuo se colocó en acetato de etilo. Esta solución se lavó en forma sucesiva con carbonato de sodio acuoso, agua,

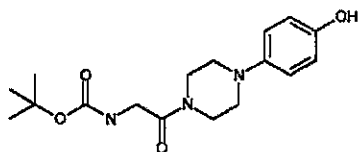
solución acuosa 1 M de HCl, solución acuosa saturada de cloruro de sodio, finalmente se secó sobre sulfato de magnesio y luego se evaporó. Este residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano/acetato de etilo.

Rendimiento: 23 mg (9,5 %).

MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,15 (br. s., 2H), 3,22 (br. s., 2H), 3,66 (br. s., 4H), 4,24 (d, 2H), 7,00 - 7,11 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,50 - 7,66 (m, 3H), 7,68 - 7,82 (m, 2H), 8,12 (d, 2H), 8,41 (d, 1H), 9,03 (t, 1H).

c) {2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de tert-butilo

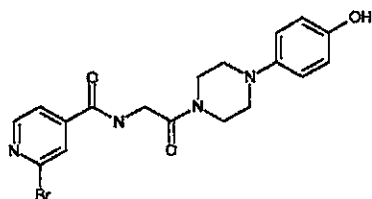


A una solución de 2,5 g (5,88 mmol) de éster tert-butílico del ácido {2-[4-(4-Benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetil}-carbámico (10a) en 100 ml de metanol se agregó 1 g de paladio sobre carbono activado (10%) y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Luego se retiró por filtración del catalizador y la solución se evaporó al vacío. El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 1,92 g (95,9%).

MS (ESIpos): $m/z = 336$ $[M+H]^+$

d) 2-Bromo-N-{2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}piridin-4-carboxamida



Se suspendieron 1,8 g (5,37 mmol) de {2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}carbamato de tert-butilo (16c) en 60 ml de HCl 2N en éter dietílico y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con éter y se secó a 40°C al vacío.

Rendimiento: 1,8 g (cuantitativo). El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

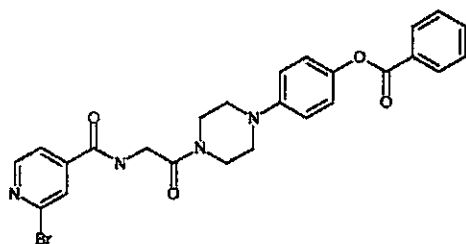
A una solución de 338 mg (1,67 mmol) de ácido 2-bromo-4-piridincarboxílico (Alfa) y 500 mg (1,84 mmol) del clorhidrato preparado precedentemente en 60 ml de DMF se agregaron 1,045 g (2 mmol) de PyBOP y 2,86 ml (16,73 mmol) de N-etil-N,N-diisopropilamina y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/etanol. Las fracciones que contienen producto se recogieron y se recristalizó a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 284 mg (40,5 %).

MS (ESIpos): $m/z = 419, 421 [M+H]^+$

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, METANOL- d_4): δ [ppm] = 1,49 (dt, 4H), 2,17 (dt, 4H), 2,76 (s, 2H), 5,11 - 5,22 (m, 2H), 5,29 - 5,40 (m, 2H), 6,23 (dd, 1H), 6,43 - 6,50 (m, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 1H).

e) benzoato de 4-(4-{N-[(2-bromopiridin-4-il)carbonil]glicil}piperazin-1-il)fenilo

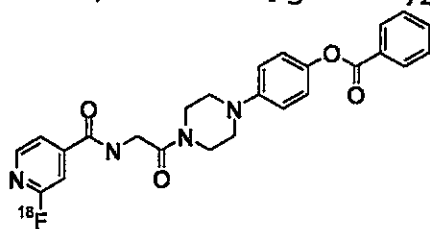


A una solución de 218 mg (0,52 mmol) de 2-Bromo-N-{2-[4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-il]-2-oxoetil}piridin-4-carboxamida (16d) en 45 ml de DMF se agregaron 214,56 mg (1,04 mmol) de 1,3-diciclohexilcarbodiimida y 20 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y se agitó por 40 min a temperatura ambiente. Luego, se agregaron 127 mg (1,04 mmol) de ácido benzoico y la mezcla de reacción se agitó durante 3d a esta temperatura. El solvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo / etanol. Rendimiento: 222 mg (81,6 %).

MS (ESIpos): $m/z = 523, 525 [M+H]^+$

^1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,25 (br. s., 4H), 3,65 (br. s., 4H), 4,23 (d, 2H), 6,99 - 7,10 (m, 2H), 7,10 - 7,21 (m, 2H), 7,53 - 7,65 (m, 2H), 7,67 - 7,77 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,99 - 8,06 (m, 1H), 8,06 - 8,17 (m, 2H), 8,55 (d, 1H), 9,05 (t, 1H).

f) benzoato de $[^{18}\text{F}]$ -4-(4-{N-[(2-fluoropiridin-4-il)carbonil]glicil}piperazin-1-il)fenilo



Se capturó $[^{18}\text{F}]$ Fluoruro acuoso 1 GBq en un cartucho QMA (Waters) y se eluyó con 2mL de una solución de TBAOH (1,5mL

MeCN, 0,3 ml H₂O + 8µL TBAOH sol. (40%)) en el reactor. El solvente se eliminó calentando a 120°C durante 10 min bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se realizó precedentemente. Se agregó una solución de precursor 16e (5 mg) en 500 µl de DMSO anhidro. Después de calentar a 180°C durante 20 min la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm x 4,6 mm; gradiente de solventes: comienzo 5 % acetonitrilo - 95 % acetonitrilo en ácido trifluoroacético al 0,1% en 7 min., flujo: 2mL/min y se confirmó mediante coinyección con el estándar fluoro F-19 no radiactivo correspondiente 15c en la HPLC analítica (t_R= 3,7 min). El producto crudo se puede purificar mediante HPLC preparativa: ACE 5-C18-HL 250mmx10mm; isocrático, acetonitrilo al 35% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, flujo: 4 ml/min.

Ejemplo 17: datos biológicos

Los datos biológicos de los compuestos de los ejemplos 14 y 15 se obtuvieron como se describe en el ejemplo 13.

La figura 8 muestra el análisis autorradiográfico de la unión de 14f a criosecciones de corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) y controles sanos (HC). La unión específica en regiones ricas en placas de muestras de AD se indica mediante flechas.

La figura 9 muestra los valores de IC₅₀ en [nM] de compuestos seleccionados medidos en un ensayo de competición usando homogenato de cerebro de pacientes AD.

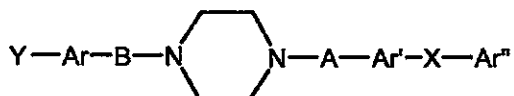
Distribución en órganos de señal de F-18 de 14F en ratones

Órgano	2 min		5 min		30 min		60 min		240 min	
	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.	%ID/g	S.D.
bazo	1.67	0.09	2.28	0.13	0.78	0.16	0.12	0.01	0.04	0.01
hígado	8.16	1.26	13.46	0.36	5.28	1.26	1.91	0.27	0.80	0.09
riñón	7.60	0.53	8.50	0.50	7.84	0.88	2.88	1.11	0.79	0.01
pulmón	3.85	0.23	5.93	0.14	1.27	0.10	0.42	0.15	0.12	0.04
fémur	1.45	0.07	1.38	0.09	0.95	0.04	0.24	0.10	0.13	0.06
corazón	3.87	0.13	3.81	0.21	8.93	0.08	0.20	0.08	0.05	0.01
carabro										
grasa	1.05	0.09	2.17	1.42	1.02	0.38	0.50	0.29	0.32	0.01
tróclea	3.00	0.81	2.04	0.29	0.04	0.22	0.30	0.31	0.16	0.10
músculo	1.94	0.25	2.14	0.12	0.82	0.05	0.26	0.15	0.03	0.01
piel	1.12	0.05	1.84	0.06	1.17	0.17	0.43	0.05	0.05	0.01
sangre										
cola	5.14	1.88	4.06	2.06	2.28	0.44	0.87	0.13	0.31	0.09
esófago	3.81	0.79	3.86	0.12	2.88	0.57	2.07	1.88	0.40	0.31
testículo	1.42	0.13	1.73	0.06	9.76	0.12	0.27	0.07	0.04	0.01
intestino	2.27	0.14	2.90	0.28	11.37	0.48	13.11	0.99	13.53	1.48
páncreas	4.40	0.84	4.49	0.21	1.64	0.93	0.32	0.08	0.11	0.03
adrenales	16.31	11.87	6.14	1.93	1.57	0.44	1.35	0.72	0.23	nd

120

REIVINDICACIONES

1. Una composición de diagnóstico que comprende un compuesto de fórmula I



Fórmula I

o una sal o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo, en donde

- Y se selecciona entre el grupo que comprende:

F, Cl, Br, I, H, ^{18}F , ^{19}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I , ^{11}C , ^3H , ^{13}N , ^{15}O ;

un grupo saliente, tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de aril-iodonio, aril- I^+ , trialquilamonio, preferiblemente trimetilamonio, y NO_2 ;

- Ar se selecciona entre el grupo que comprende:

sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos sustituidos o no sustituidos;

- B se selecciona entre el grupo que comprende:

enlace directo, una cadena alquilo o alquileno ramificada o no ramificada que comprende 1-10 Átomos de C;

- A se selecciona entre el grupo que comprende:

un enlace directo, y CO-NH, CS-NH;

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido;

- X se selecciona entre el grupo que comprende:

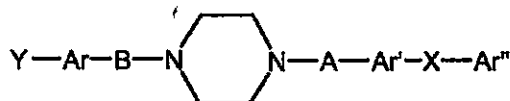
un enlace directo o una cadena C₁-C₃ alquilo sustituida o no sustituida;

- Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y es ¹⁸F.

3. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

o una sal o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo, en donde

- Y se selecciona entre el grupo que comprende:

F, Cl, Br, I, H, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O;

un grupo saliente, tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de aril-iodonio, aril-I⁺, trialquilamonio, trimetilamonio preferiblemente, y NO₂;

- Ar se selecciona entre el grupo que comprende:

sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos sustituidos o no sustituidos;

- B se selecciona entre el grupo que comprende:

enlace directo, una cadena alquilo o alquilenos ramificada o no ramificada que comprende 1-10 Átomos de C;

- A se selecciona entre el grupo que comprende:

121

a enlace directo, y CO-NH, CS-NH;

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido;

- X se selecciona entre el grupo que comprende:

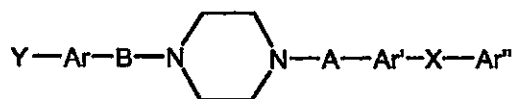
un enlace directo o una cadena C₁-C₃ alquilo sustituida o no sustituida;

- Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido,

con la condición de que si A y/o B son enlaces directos el residuo Ar o Ar' es unido directamente es un sistema aromático de seis miembros del anillo.

4. Un compuesto de fórmula I



Fórmula I

o una sal o prodroga aceptable farmacéuticamente del mismo, en donde

- Y se selecciona entre el grupo que comprende:

F, Cl, Br, I, H, ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O;

un grupo saliente, tosilo, brosil, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, y nonaflato; y si está unido directamente a un átomo de C aromático de aril-iodonio, aril-I⁺, trialquilamonio, preferiblemente trimetilamonio, y NO₂;

- Ar se selecciona entre el grupo que comprende:

sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos sustituidos con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi,

- B se selecciona entre el grupo que comprende:

enlace directo, una cadena alquilo o alquilenos ramificada o no ramificada que comprende 1-10 Átomos de C;

- A se selecciona entre el grupo que comprende:

a enlace directo, y CO-NH, CS-NH;

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico el cual se sustituye con uno o dos sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi y en donde los sistemas de anillos aromáticos o heteroaromáticos mono, bi o tricíclicos además se sustituyen con grupos demandantes de electrones unidos directamente a un átomo de C aromático;

- X se selecciona entre el grupo que comprende:

un enlace directo o una cadena C₁-C₃ alquilo sustituida o no sustituida;

- Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende:

sistema de anillos aromático o heteroaromático mono o bicíclico sustituido o no sustituido.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, en donde

- los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' se seleccionan entre el grupo que comprende oxo o hidroxilo,

y en donde los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o

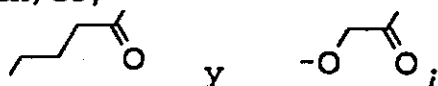
122

alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' se interrumpen con 1 - 5 átomos de oxígeno, preferiblemente los sustituyentes son unidades de polietilenglicol,

y en donde además los sustituyentes alquilo, alquilenos, alquino y/o alcoxi de Ar, Ar' y Ar'' comprenden unidades de C₃-C₆ cicloalquilo, y en donde los grupos demandantes de electrones opcionales de Ar, Ar' y Ar'' se seleccionan entre el grupo que comprende -CN o CF₃,

y en donde

- B se selecciona entre el grupo que comprende enlace directo, CONH-CH₂CO, CO-(CH₂)₂CO, (CH₂)_nCO, O(CH₂)_nCO con n=1 a 10, (CH=CH)CO,



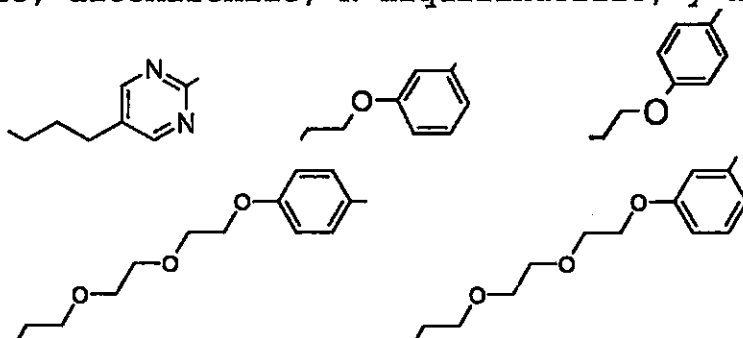
y en donde

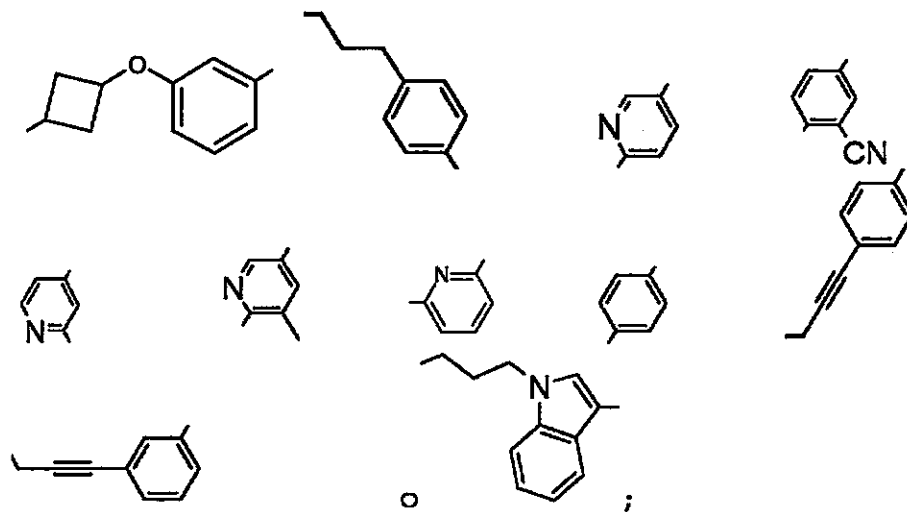
- X se selecciona entre el grupo que comprende enlace directo, OCH₂, NHCO, CH₂O, CONH, NHCS, o CSNH.

6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3

- 5, en donde

- Ar se selecciona entre el grupo que comprende propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, (CH₂CH₂O)₃fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, N-alquilindolilo, y alquilpiridilo,





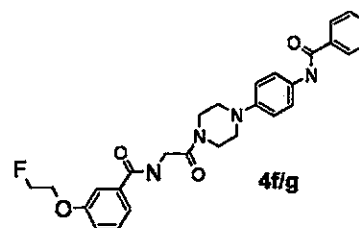
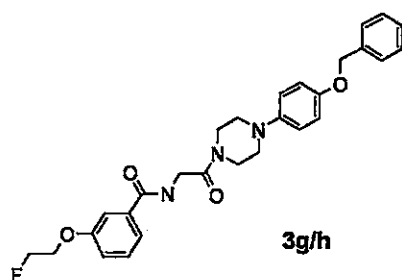
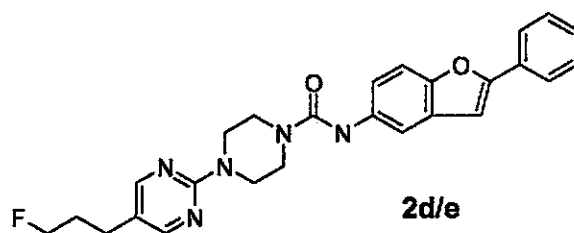
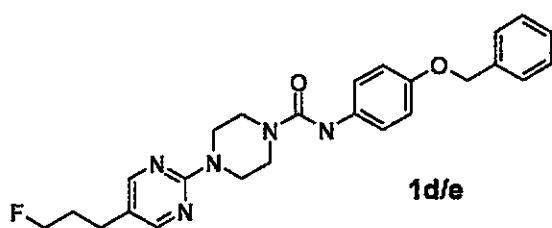
y en donde

- Ar' se selecciona entre el grupo que comprende propilpirimidin-2-ilo, etoxifenilo, (CH₂CH₂O)₃fenilo, alquilfenilo, alcoxifenilo, N-alquilindolilo, fenilo, benzofuranilo, indolilo y alquilpiridilo;

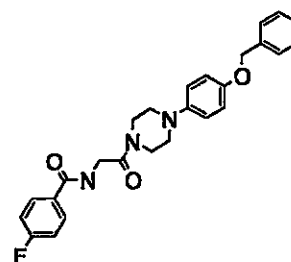
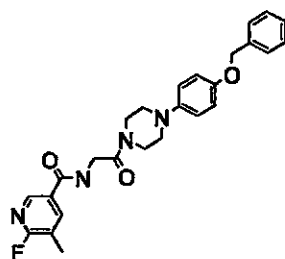
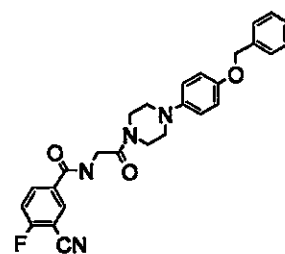
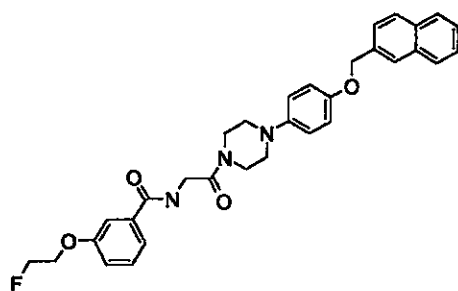
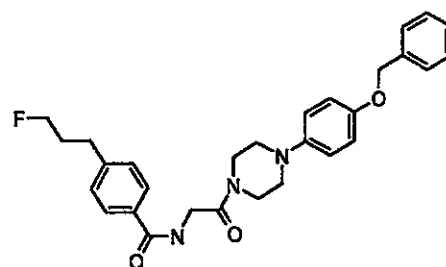
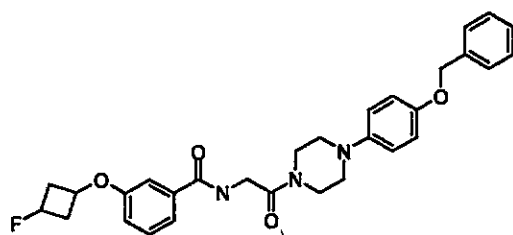
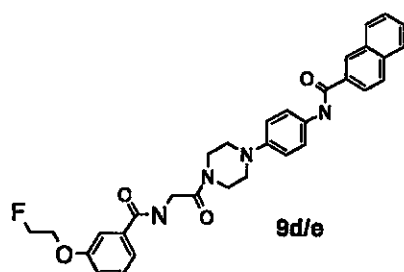
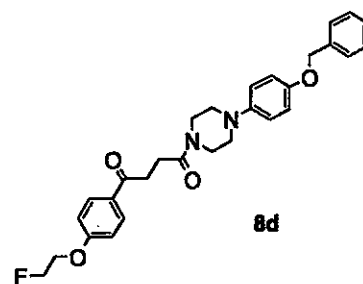
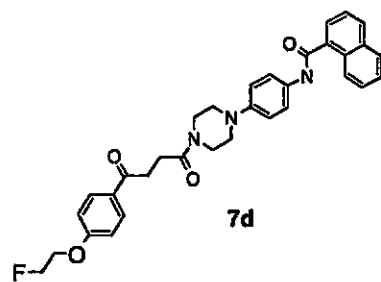
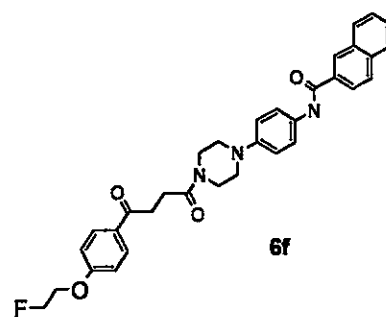
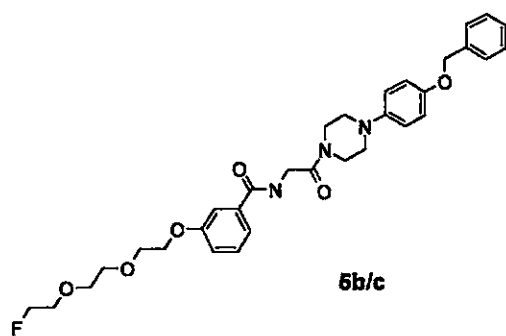
y en donde

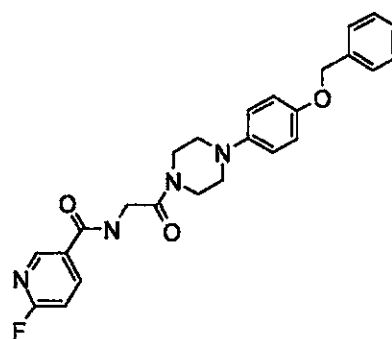
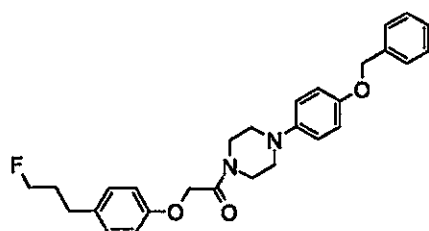
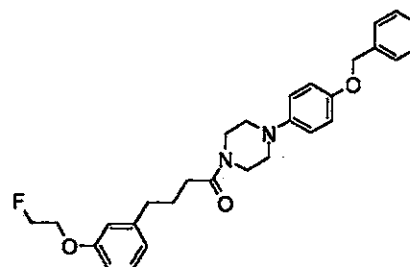
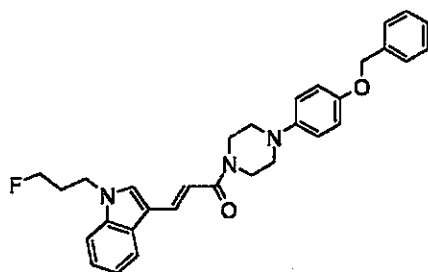
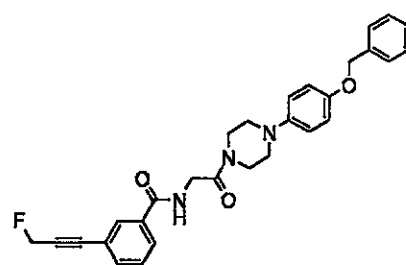
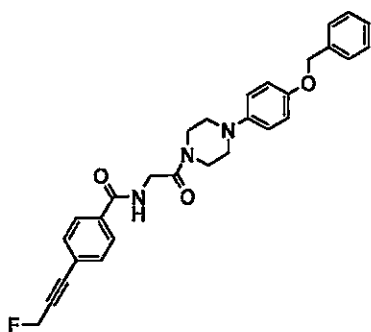
- Ar'' se selecciona entre el grupo que comprende fenilo, 1-fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, y todos los heterociclos respectivos de los mismos.

7. Un compuesto, seleccionado del grupo que comprende

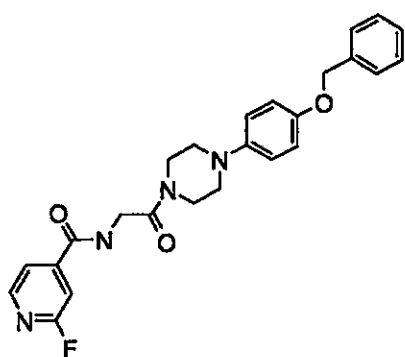


123

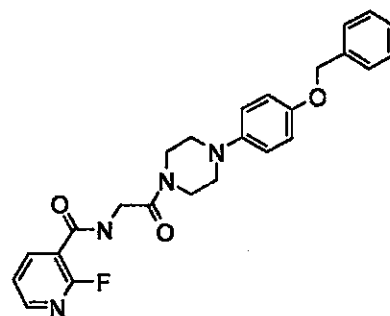




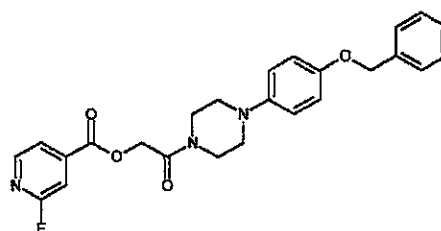
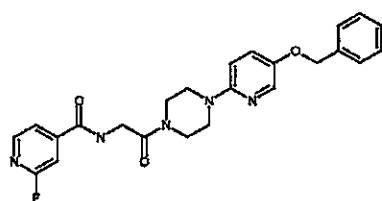
10d/e



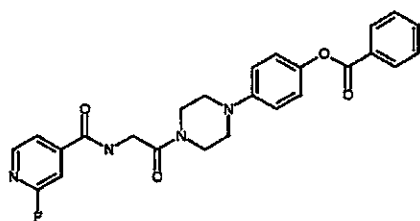
11b/c



12b/c.



128



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde F significa ^{18}F .

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, 4, 5 o 6, que contiene una marca detectable, tal como un nucleido radiactivo o una marca fluorescente.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la marca detectable es ^{18}F .

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 10, que es un compuesto de diagnóstico.

12. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 3 - 7, que es un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 8, 9, ó 1, que es un compuesto diagnóstico para una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis.

14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 12, que es un medicamento para tratar una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis.

15. Un método para la preparación de un compuesto fluorado de acuerdo a las reivindicaciones 3 a 10 o un compuesto como se define en la reivindicación 1 ó 2 que se usa en la composición de la reivindicación 1 ó 2, en donde el

método comprende hacer reaccionar una molécula de precursor apropiado con un agente fluorante.

16. Un método para tratar o prevenir un trastorno que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 3 a 7 ó 12 a dicho mamífero.

17. Uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 3 a 7 ó 12 en el tratamiento de una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto a dicho mamífero.

18. Un método para diagnosticar una enfermedad en un mamífero que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 8 a 11, o una composición de acuerdo a las reivindicaciones 1 ó 2.

19. El método de la reivindicación 18, en donde el método comprende obtener imágenes de dicho mamífero y detectar la señal de la obtención de imágenes.

20. El método de la reivindicación 19, en donde dicha obtención de imágenes se lleva a cabo usando un método de obtención de imágenes que se selecciona del grupo que consiste en PET, SPECT, espectroscopia MR, y tomografía MR.

125

21. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 18 a 20, que comprende además monitorear el efecto de una terapia.

22. Un método para diagnosticar o monitorear una enfermedad que se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, un trastorno neurodegenerativo, o una amiloidosis en un mamífero, en donde dicho método comprende analizar *in vitro* una muestra de dicho mamífero, en donde dicho mamífero o muestra se ha tratado con un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 3 a 11 o una composición de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la muestra es fluido cerebroespinal.

24. Un conjunto de componentes (o kit) que comprende un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 3 a 14 o una composición de las reivindicaciones 1 ó 2 en un vial sellado.

25. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7, en donde F se reemplaza por un grupo saliente.

26. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 25, en donde el grupo saliente se selecciona del grupo que consiste en tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato, nonaflato; y si está directamente unido a un átomo de C aromático de aril-iodonio I^+ -arilo, trialquilamonio, trimetilamonio, y NO_2 .

27. Un método para preparar un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 u 8, que comprende hacer reaccionar el correspondiente compuesto de la reivindicación 25 ó 26 con un agente fluorante.

DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS AMILOIDES
PARA OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO

Resumen

La invención se relaciona con compuestos de fórmula I, su síntesis y su uso, en particular para la detección de depósitos amiloides en un paciente.

126

Figura 1

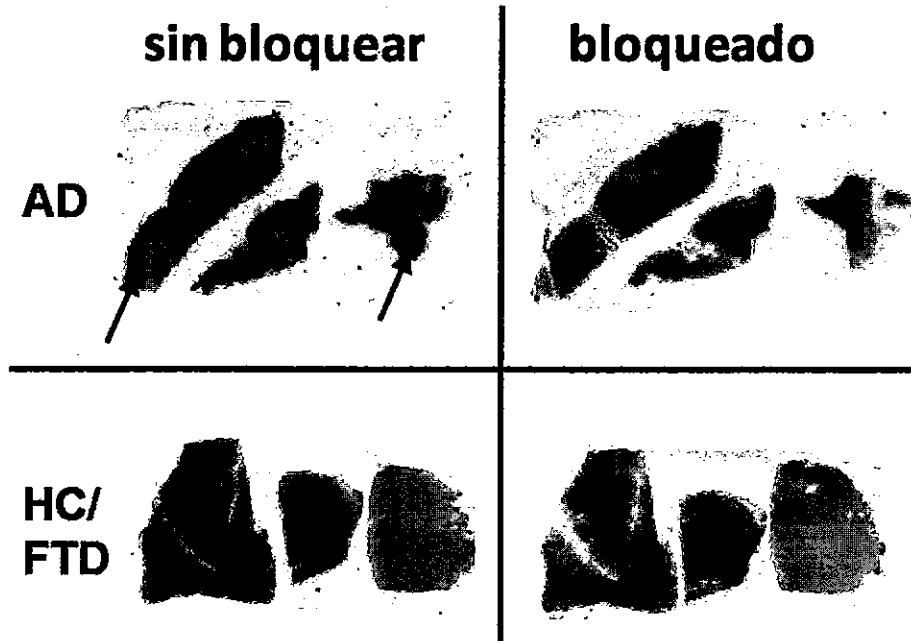


Figura 2

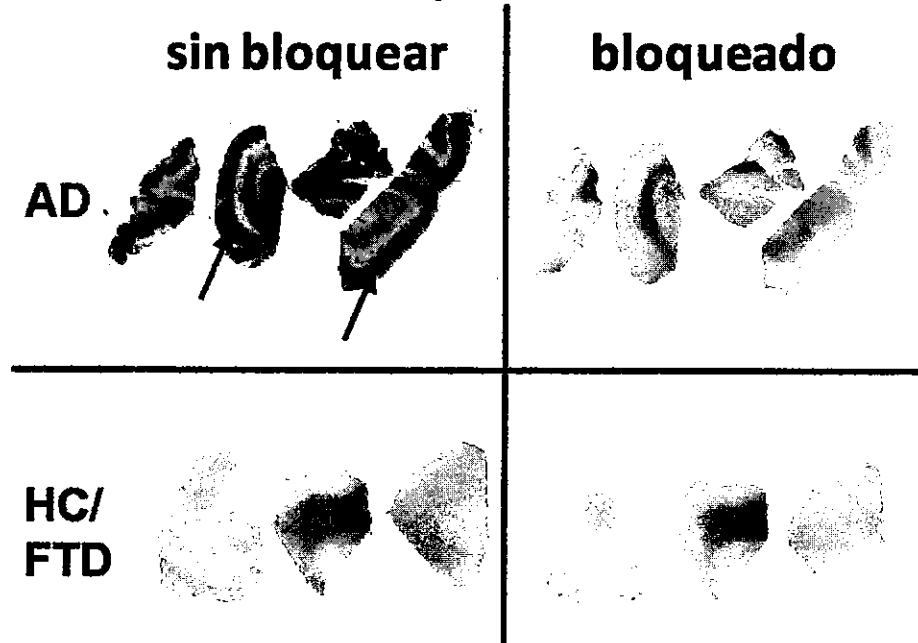


Figura 3

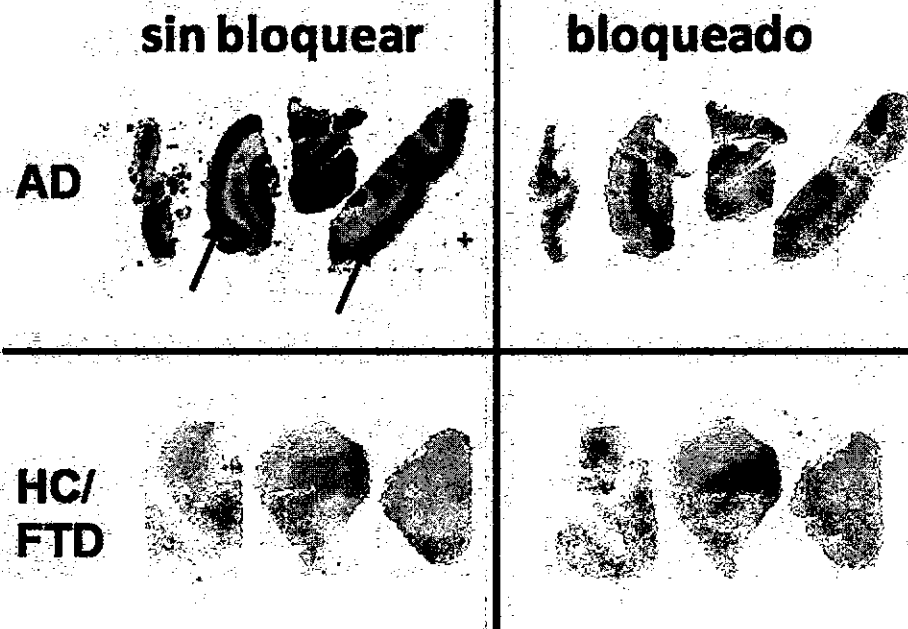


Figura 4

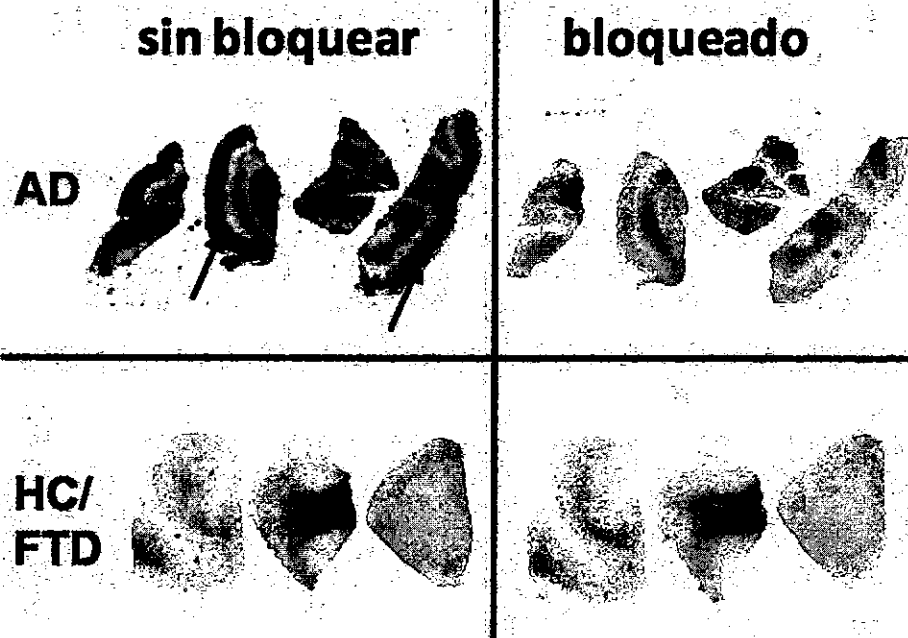
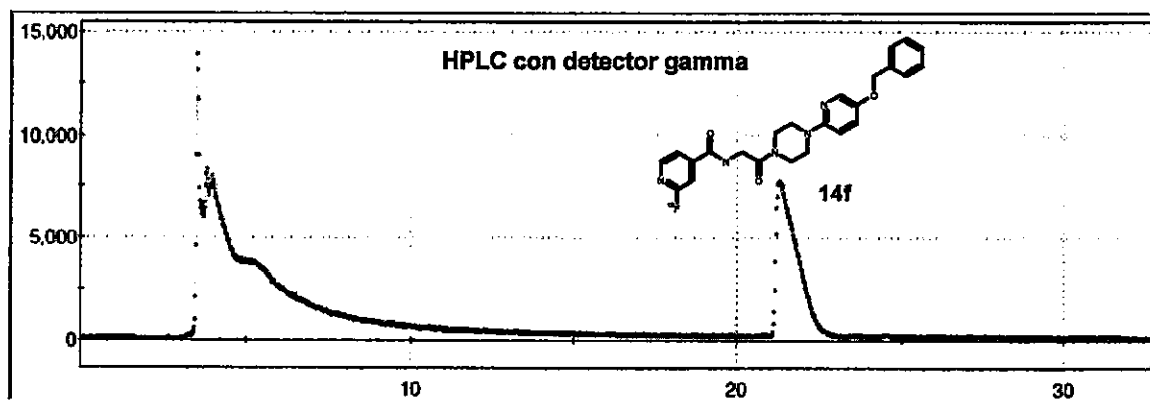


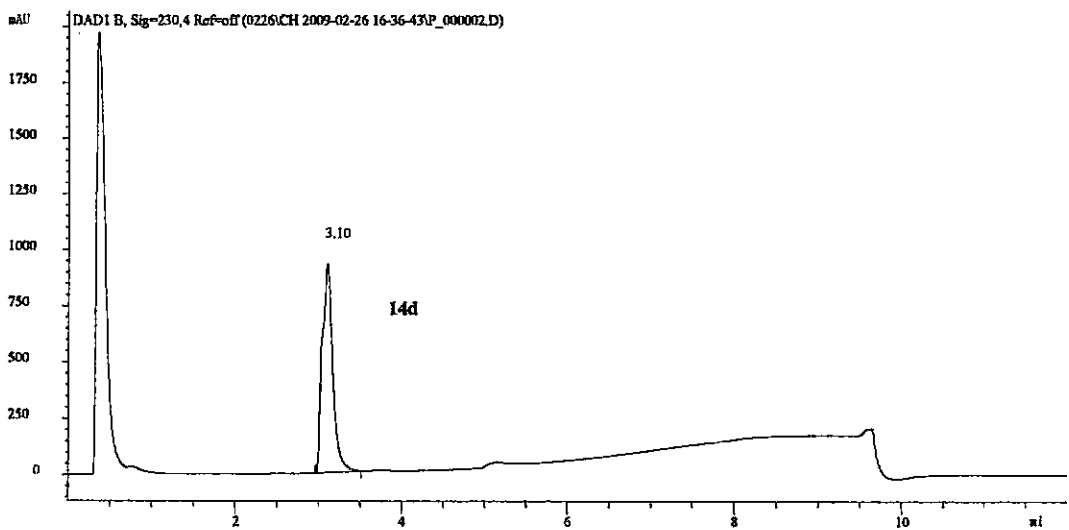
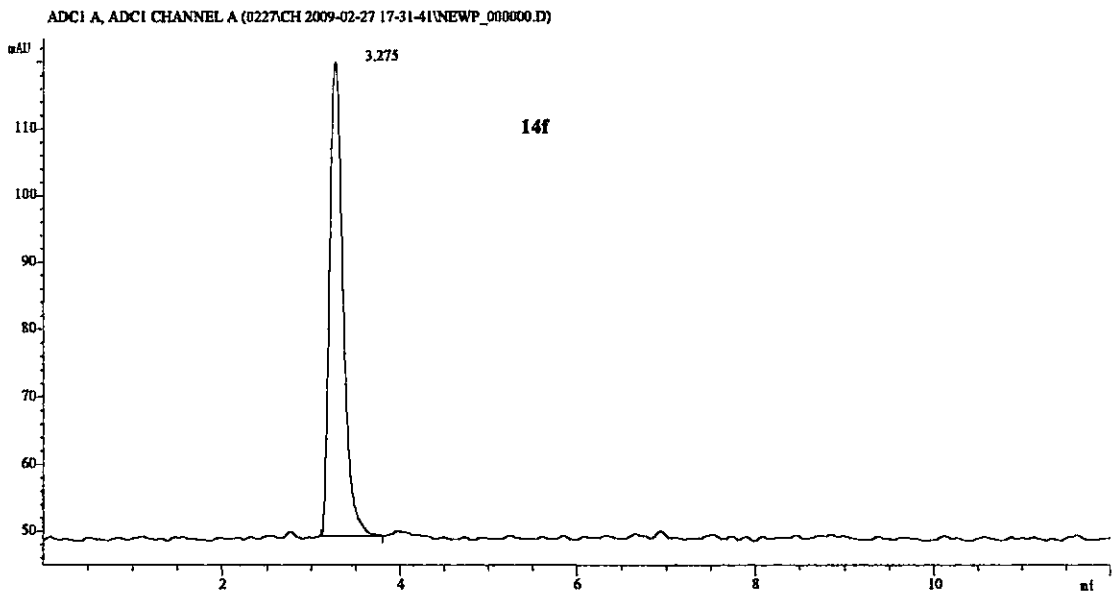
Figura 5

Compuesto	IC50 [nM]
ejemplo 3g	13
ejemplo 10e	30
ejemplo 11c	3
ejemplo 12c	63

Figura 6 A

129

Figura 6 B



130

Figura 7 A

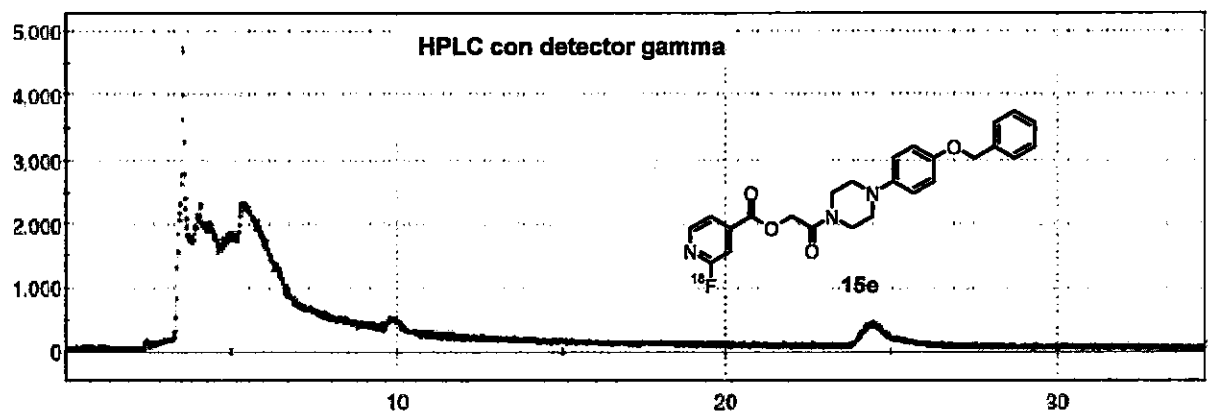
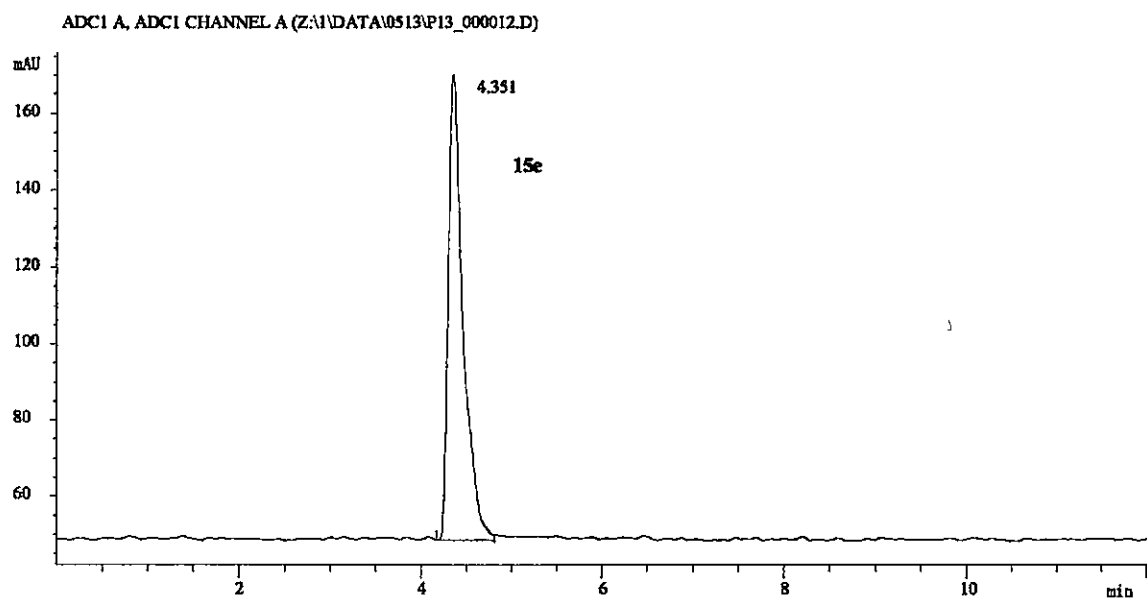
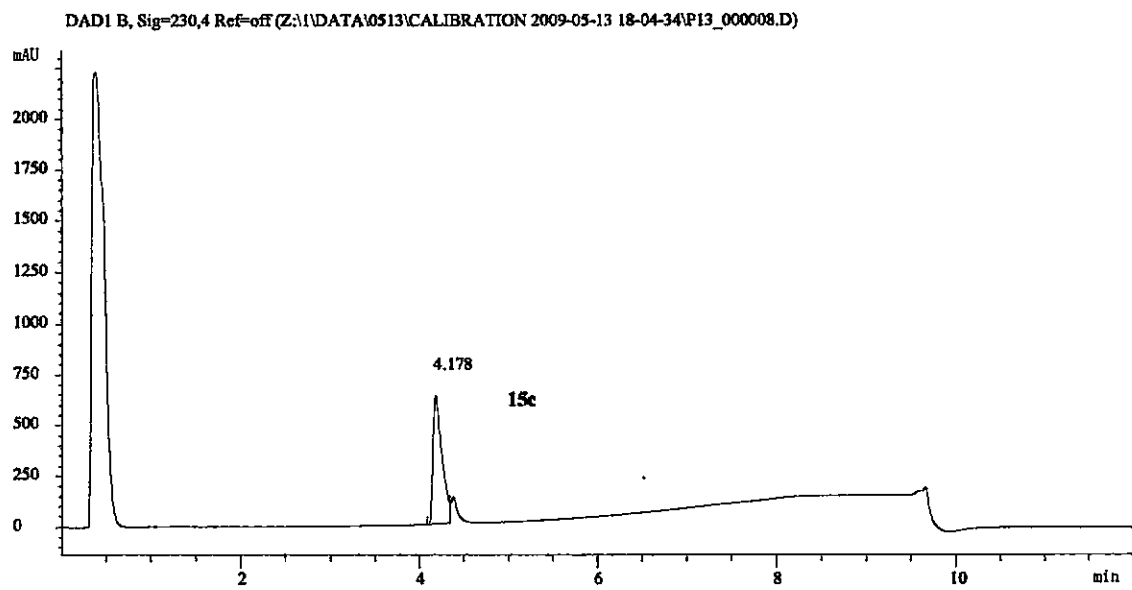


Figura 7 B



132

Figura 8

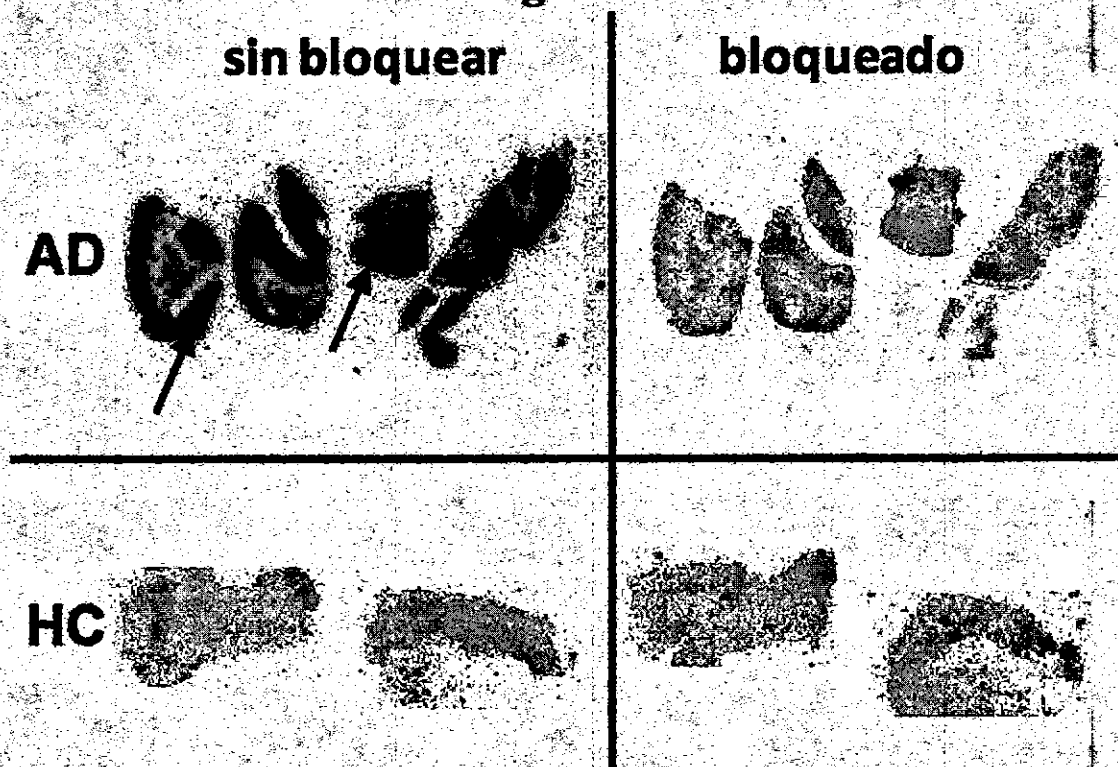


Figura 9

Compuesto	IC50 [nM]
ejemplo 3g	13
ejemplo 10e	30
ejemplo 11c	3
ejemplo 12c	63
ejemplo 14d	25
ejemplo 15c	139
ejemplo 15b	48

32

Figura 1

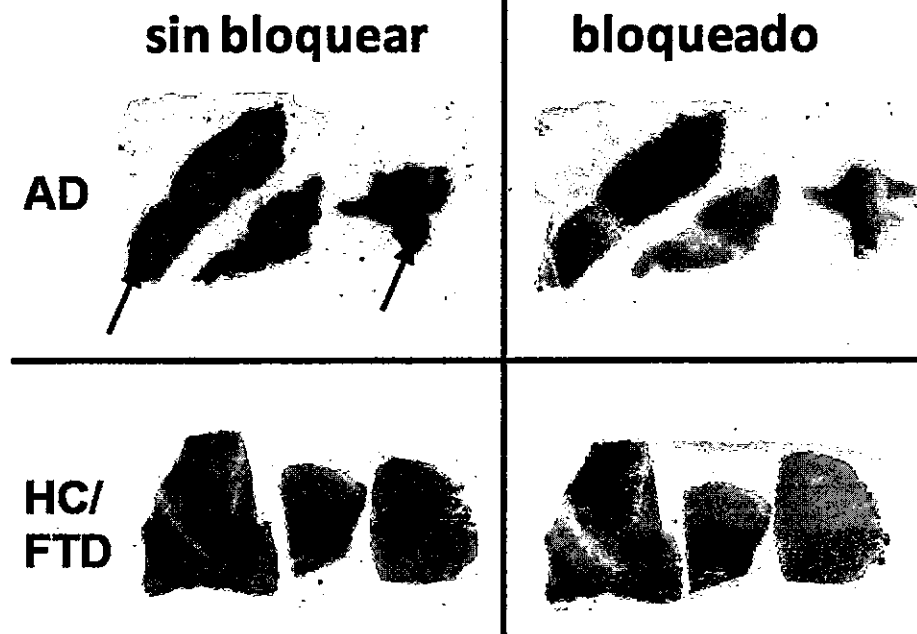


Figura 2

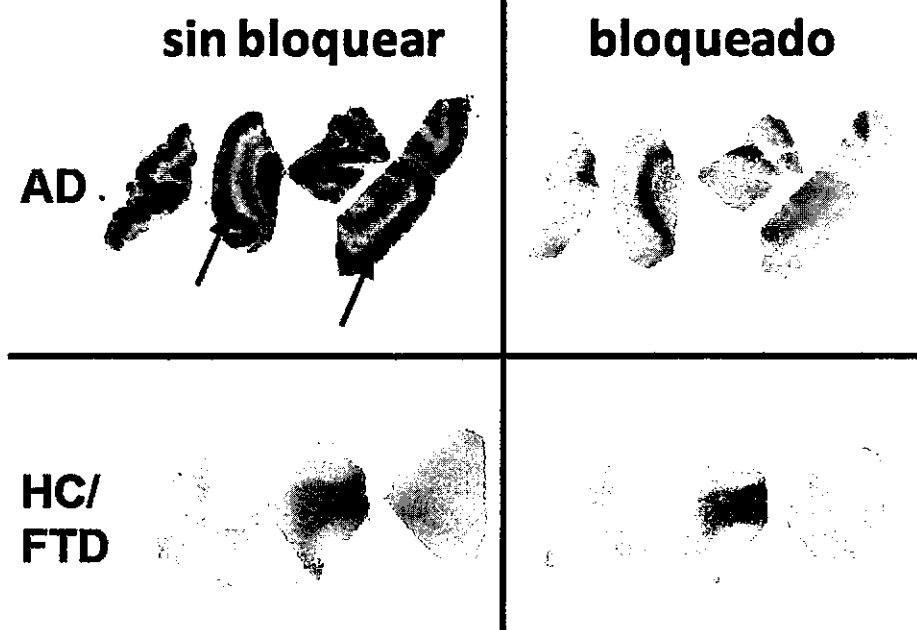


Figura 3

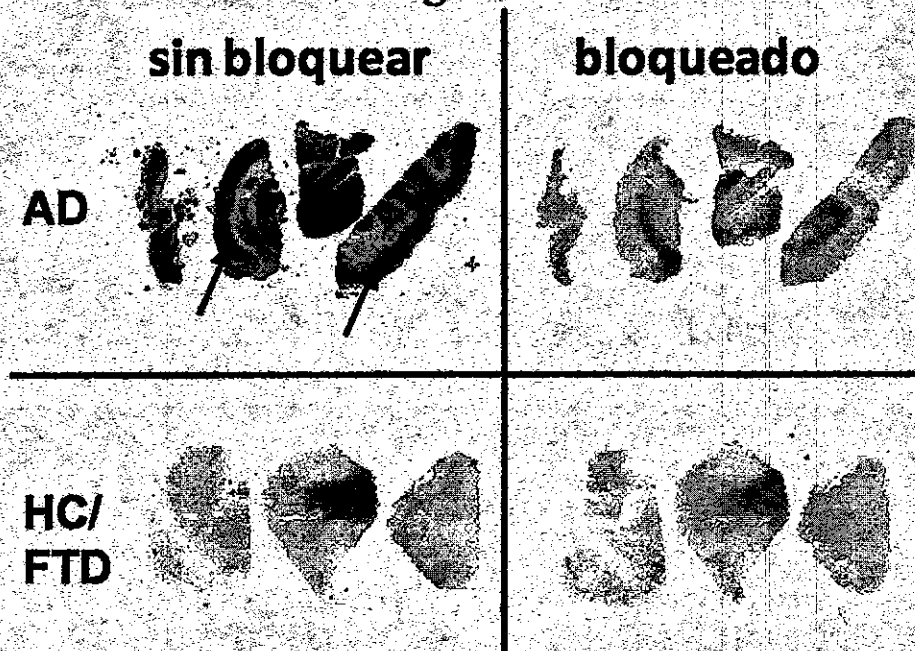


Figura 4

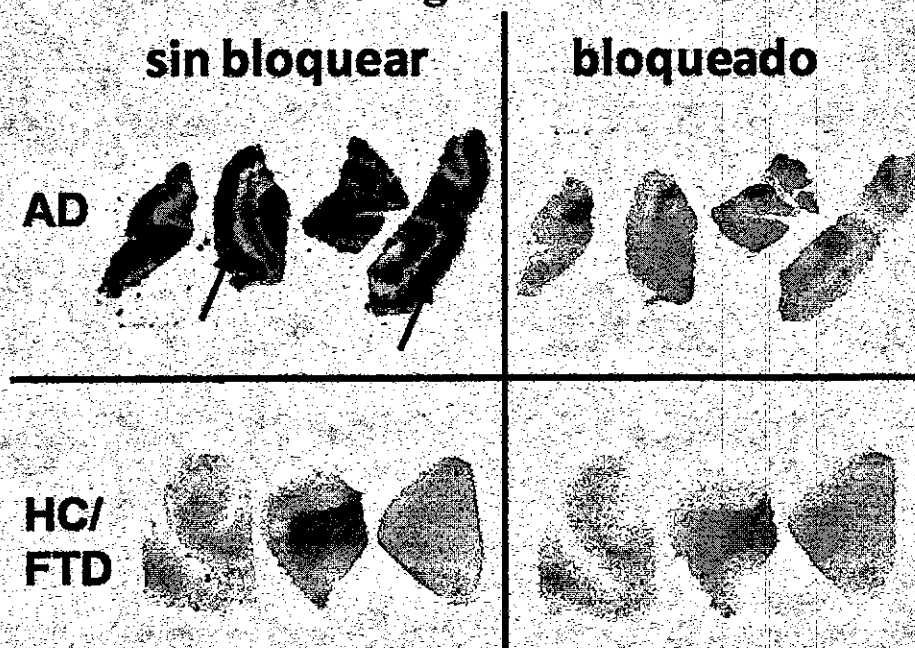


Figura 5

Compuesto	IC50 [nM]
ejemplo 3g	13
ejemplo 10e	30
ejemplo 11c	3
ejemplo 12c	63

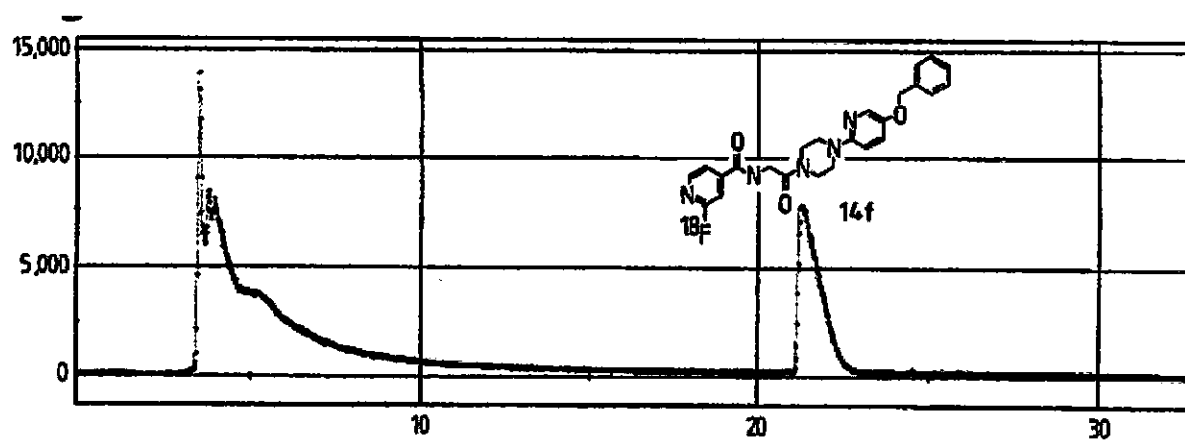
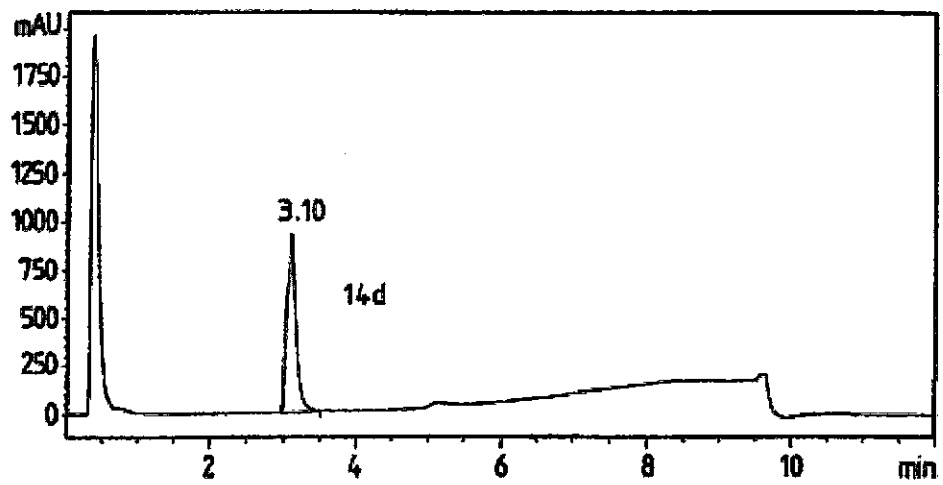
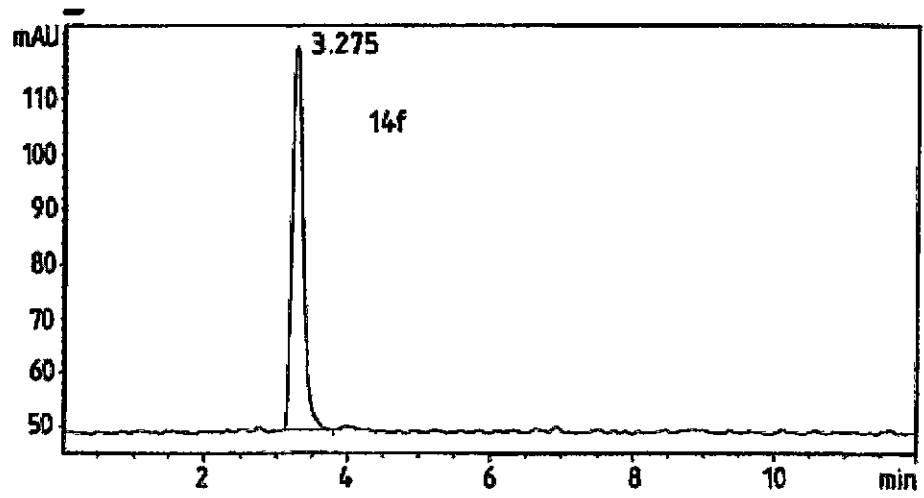
Figura 6 A

Figura 6 B

BS

Figura 7 A

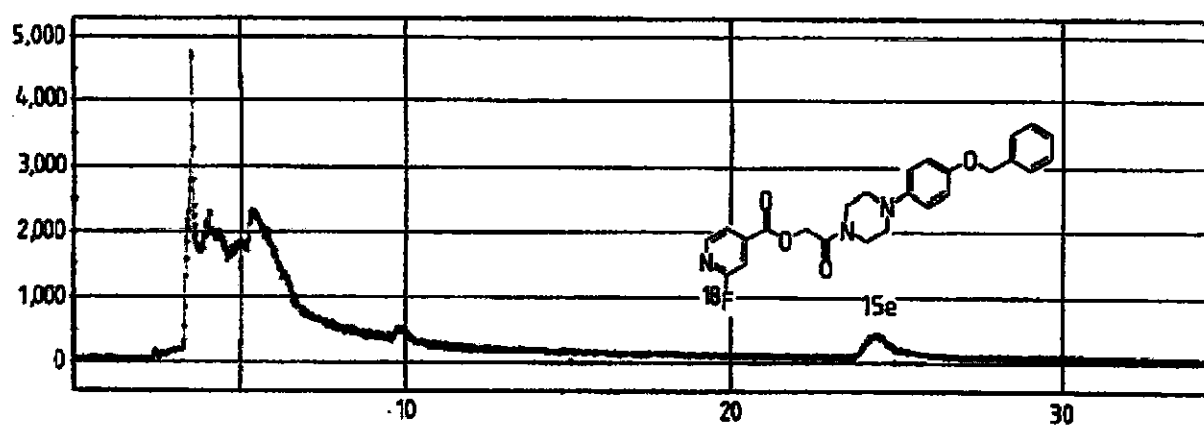


Figura 7 B

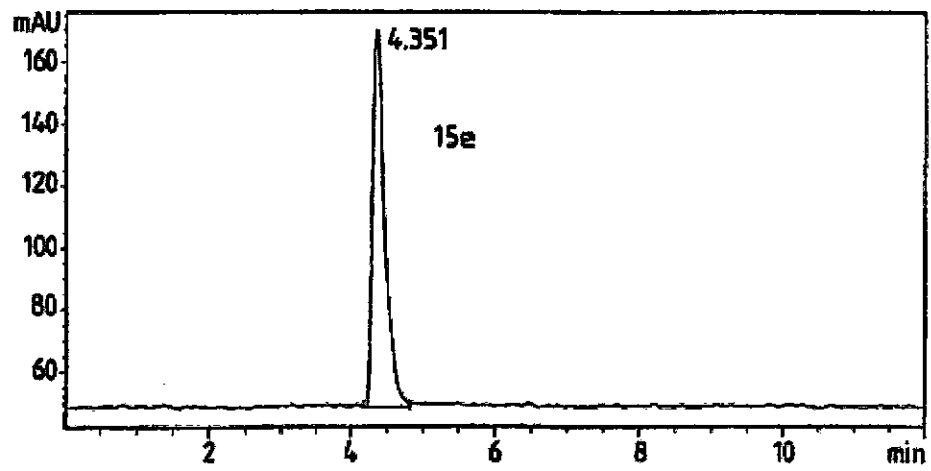
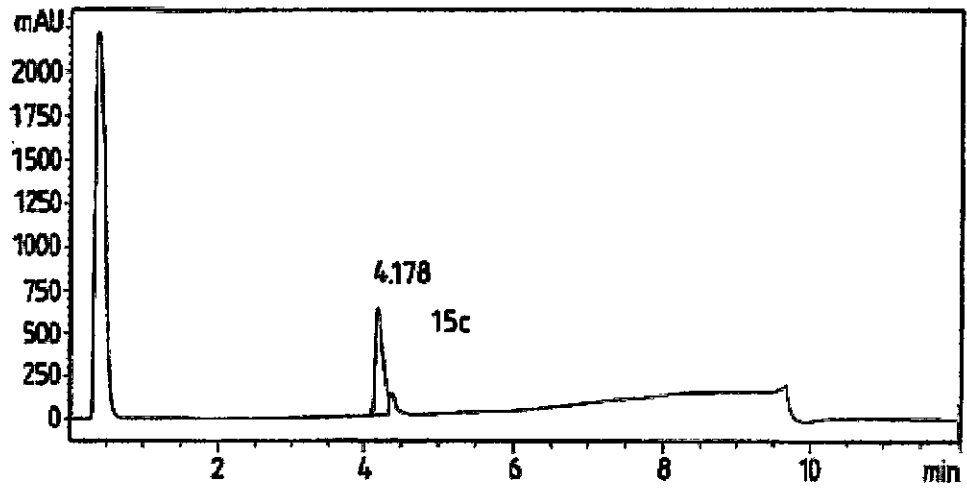


Figura 8

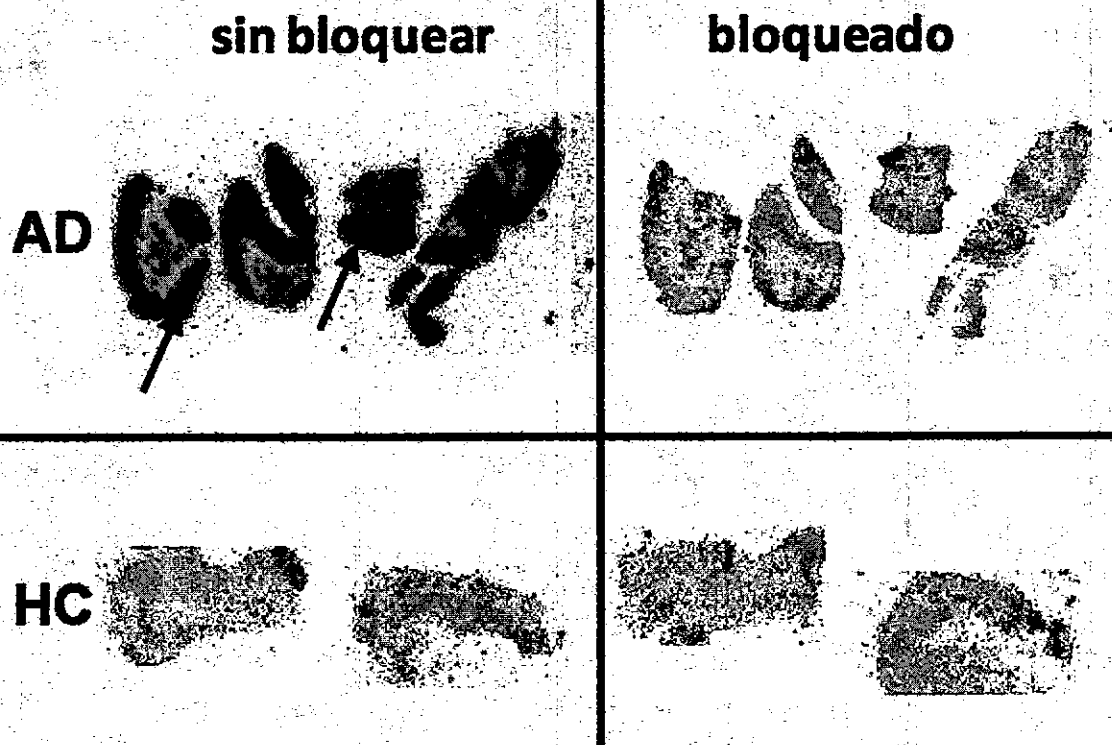


Figura 9

Compuesto	IC50 [nM]
<u>ejemplo 3g</u>	13
<u>ejemplo 10e</u>	30
<u>ejemplo 11c</u>	3
<u>ejemplo 12c</u>	63
<u>ejemplo 14d</u>	25
<u>ejemplo 15c</u>	139
<u>ejemplo 15b</u>	48

137

Fig.1

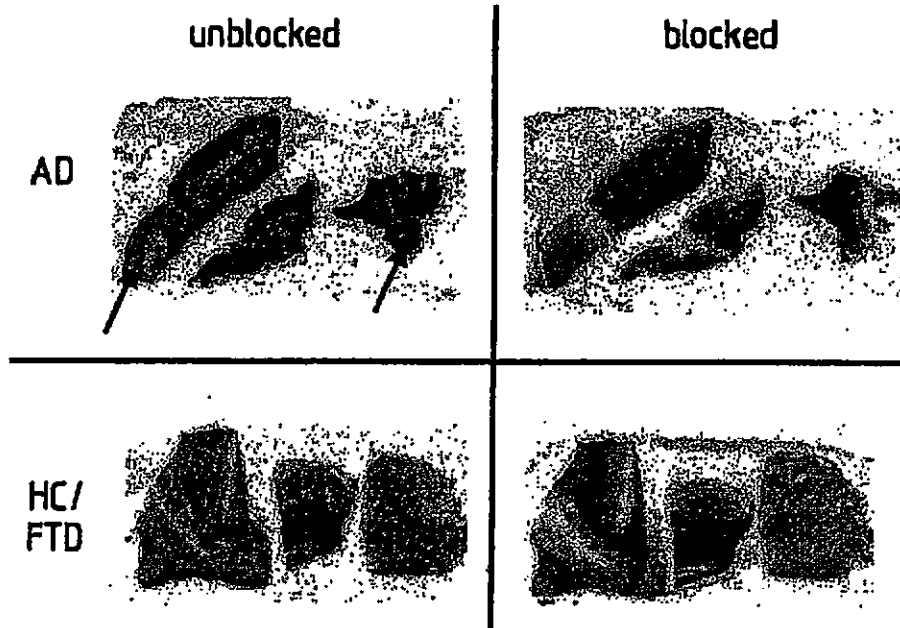


Fig.2

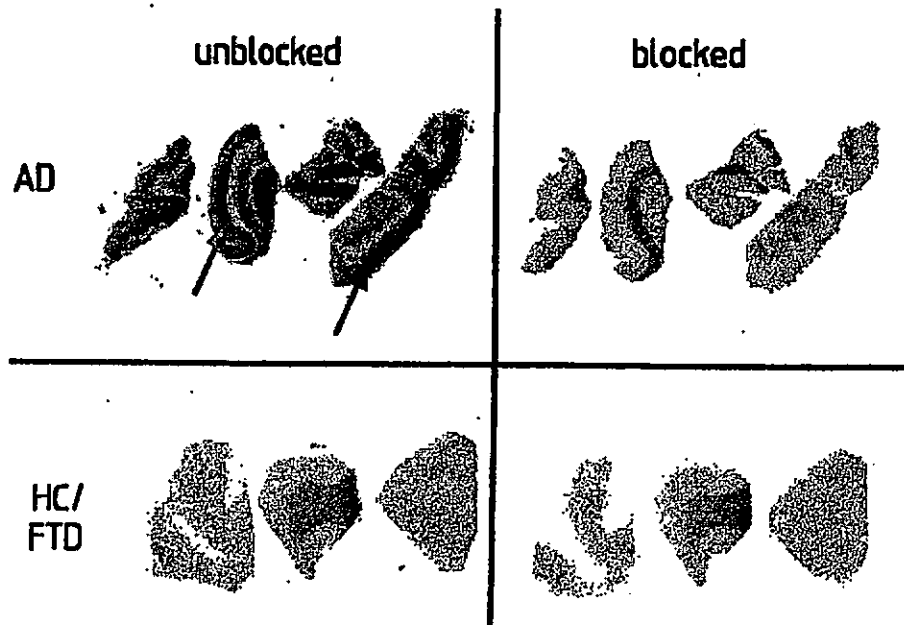


Fig. 3

- 217 -

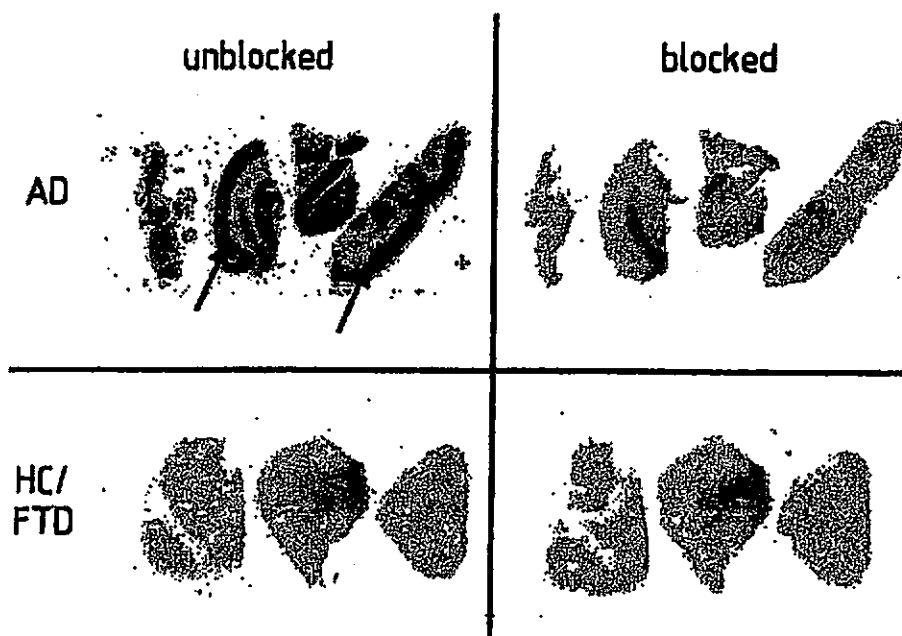


Fig. 4

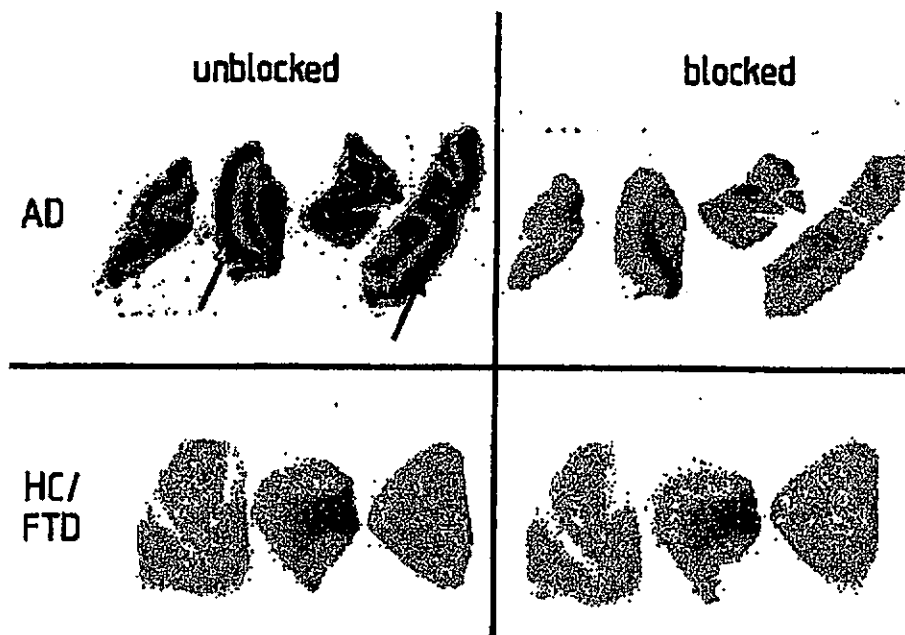


Fig. 5

compound	IC50 [nM]
example <u>3a</u>	13
example <u>10e</u>	30
example <u>11c</u>	3
example <u>12c</u>	63

38

- 3 / 7 -

Fig. 6A

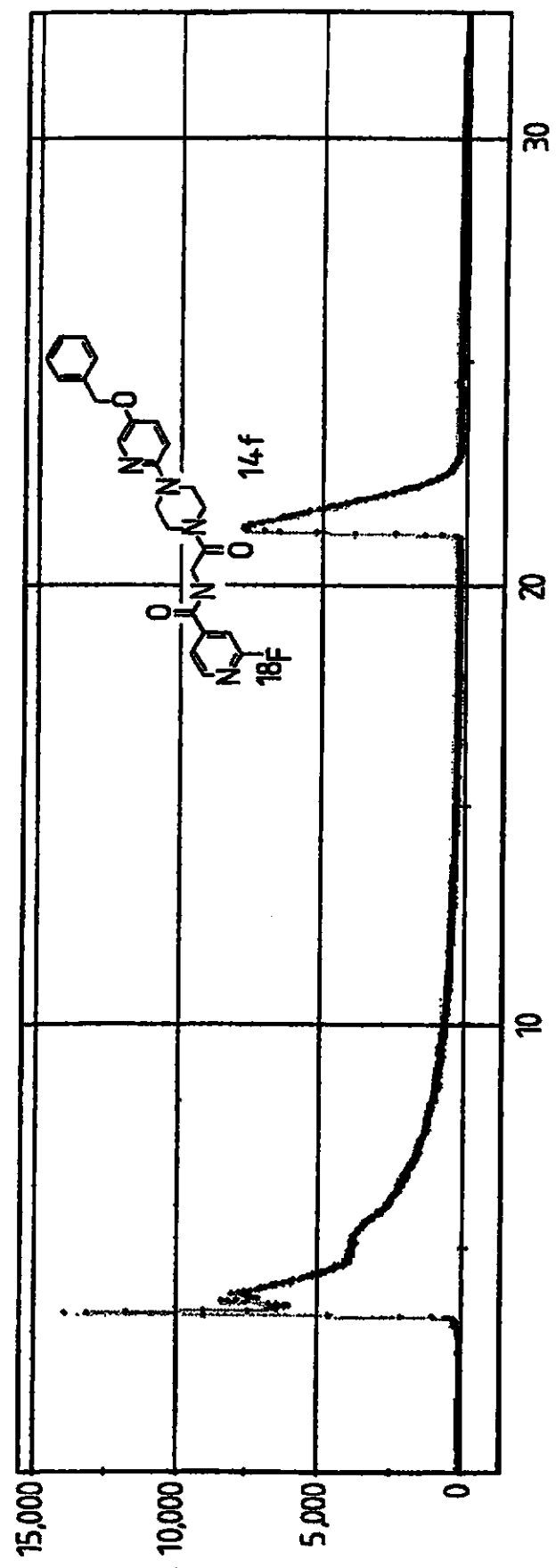
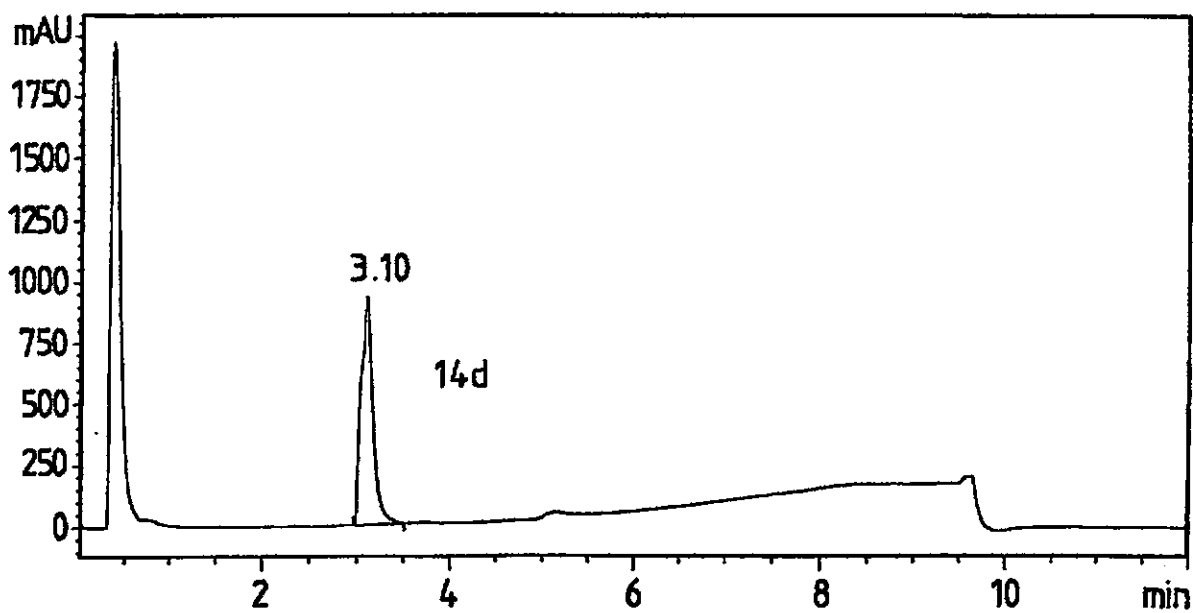
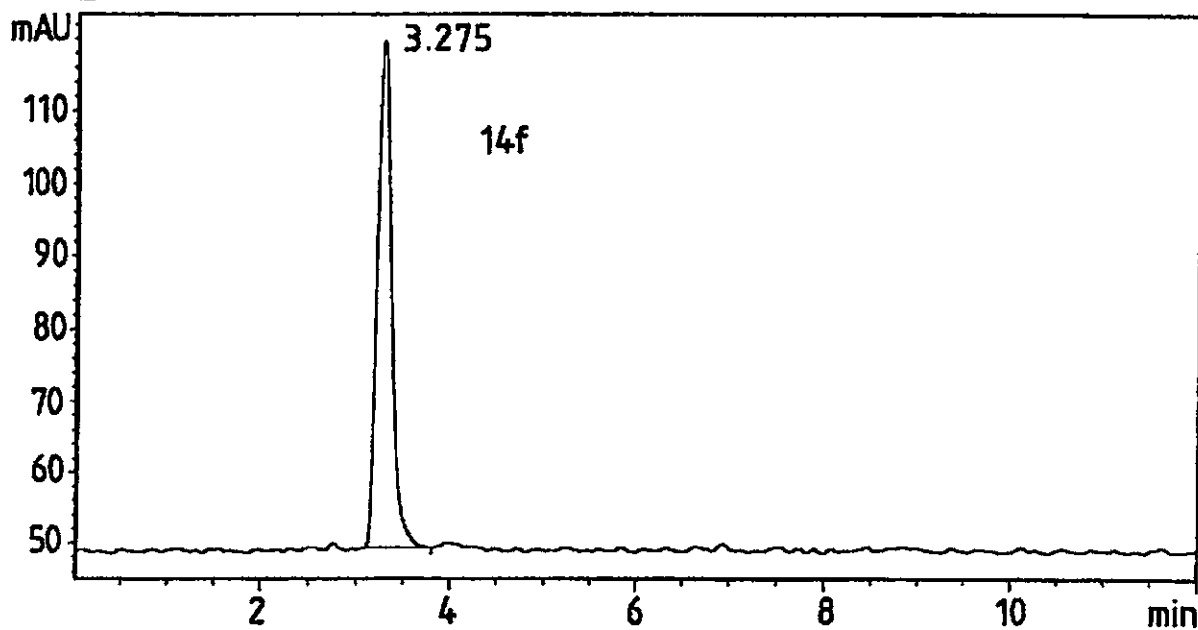


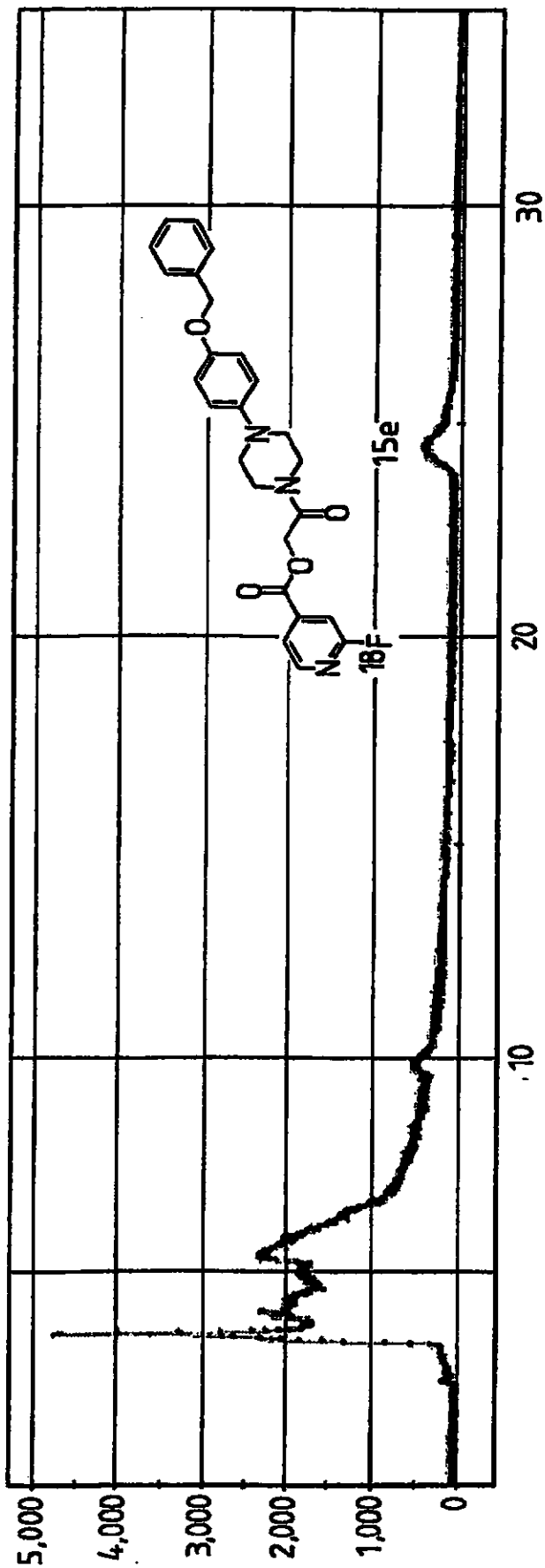
Fig. 6B



139

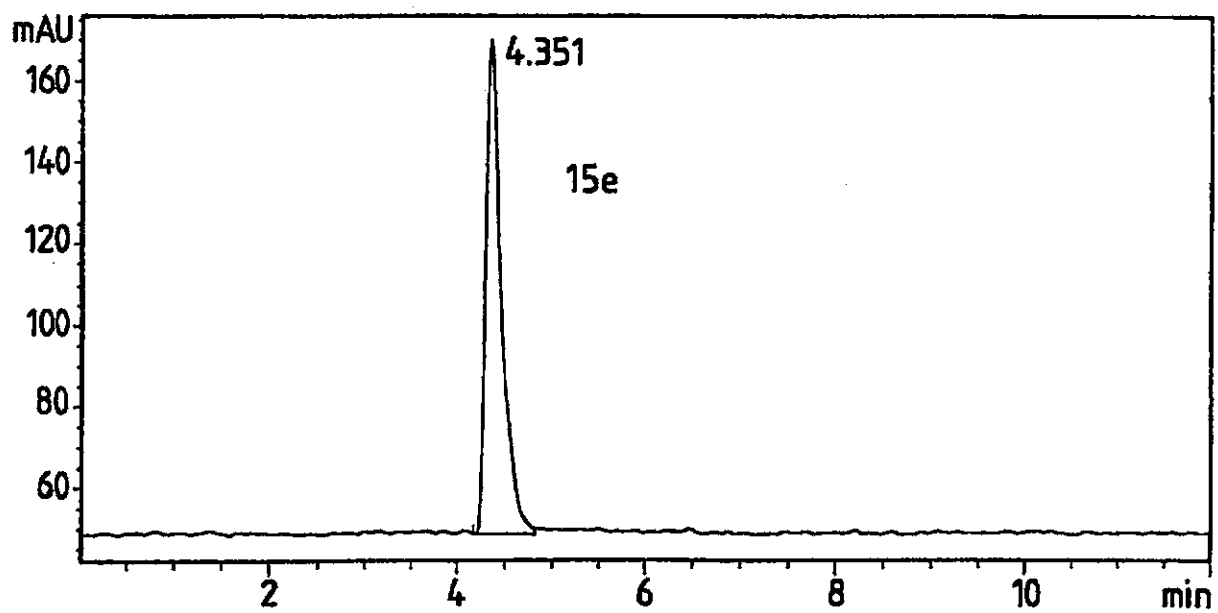
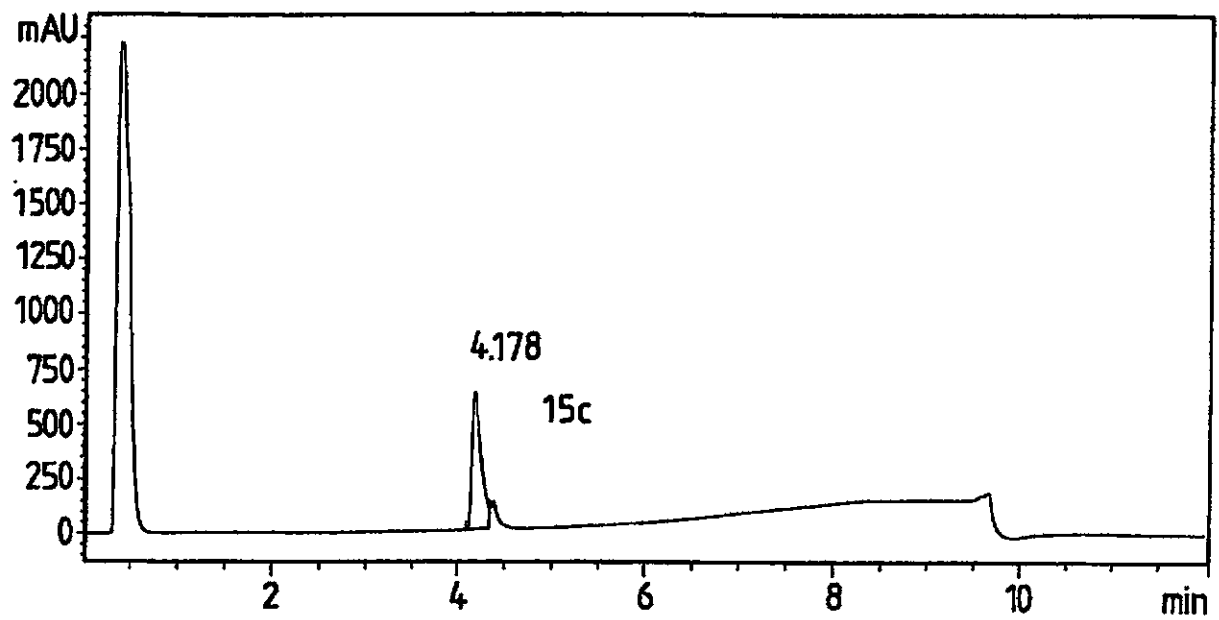
- 517 -

Fig. 7A



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Fig. 7B



190

Fig. 8

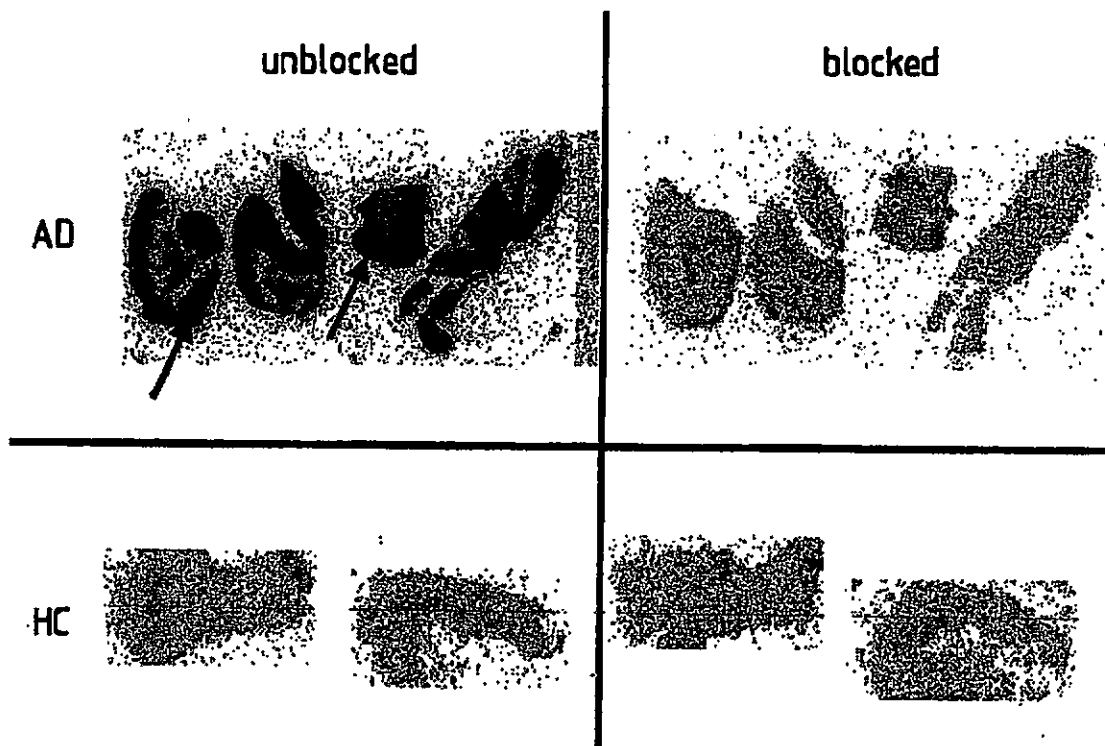


Fig. 9

compound	IC ₅₀ [nM]
example <u>3g</u>	13
example <u>10e</u>	30
example <u>11c</u>	3
example <u>12c</u>	63
example <u>14d</u>	25
example <u>15c</u>	139
example <u>15b</u>	48

221

Fig.1

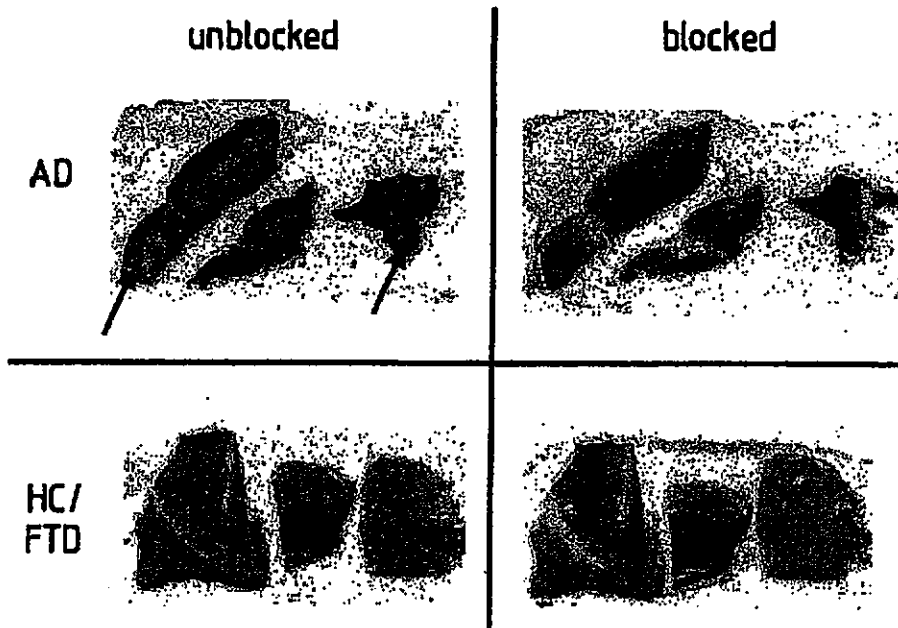


Fig.2

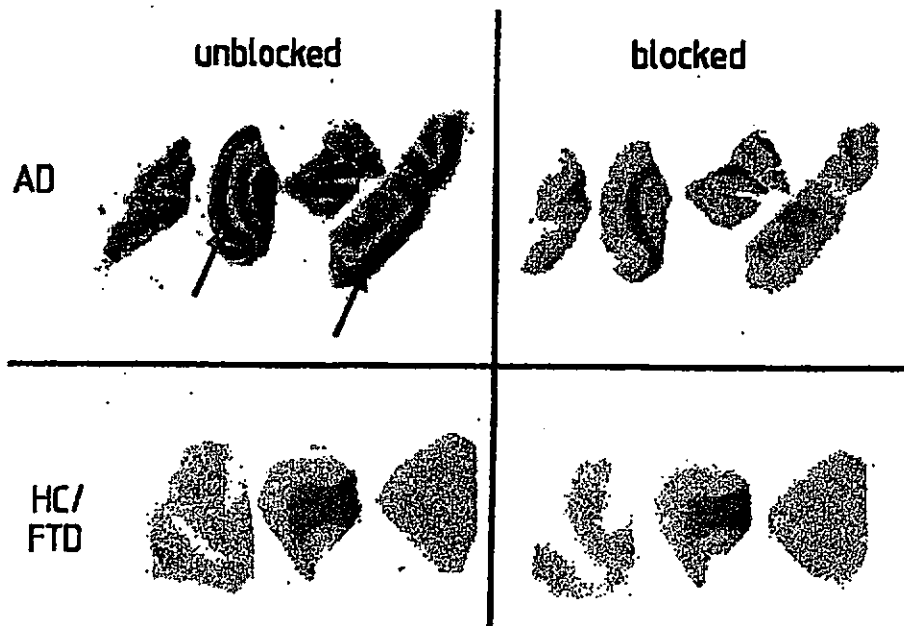
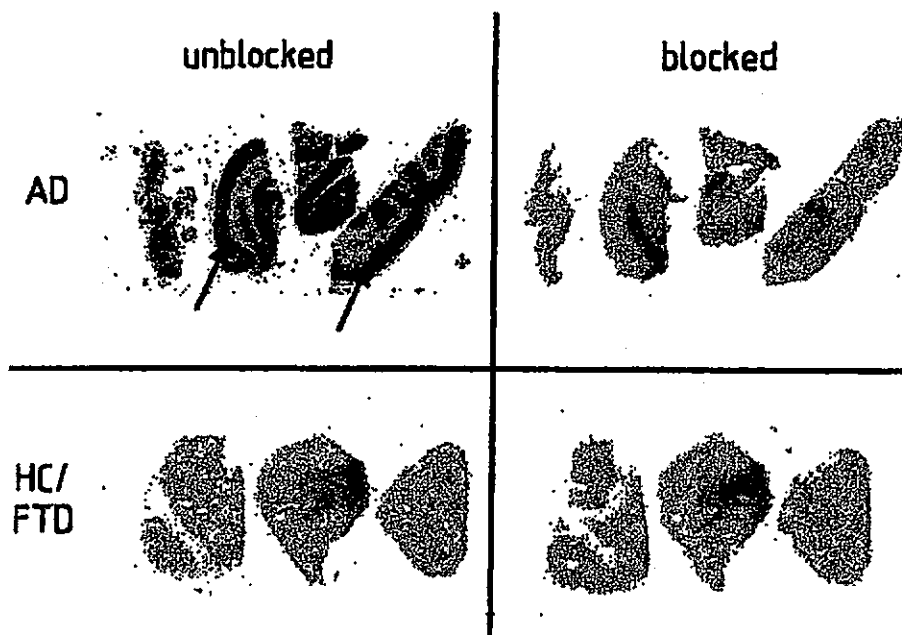
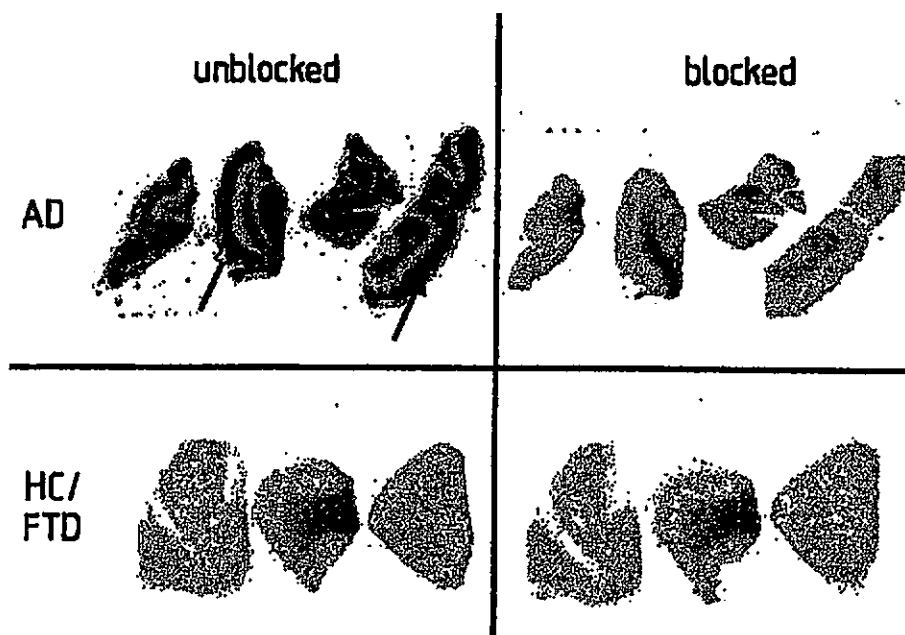


Fig. 3

- 217 -

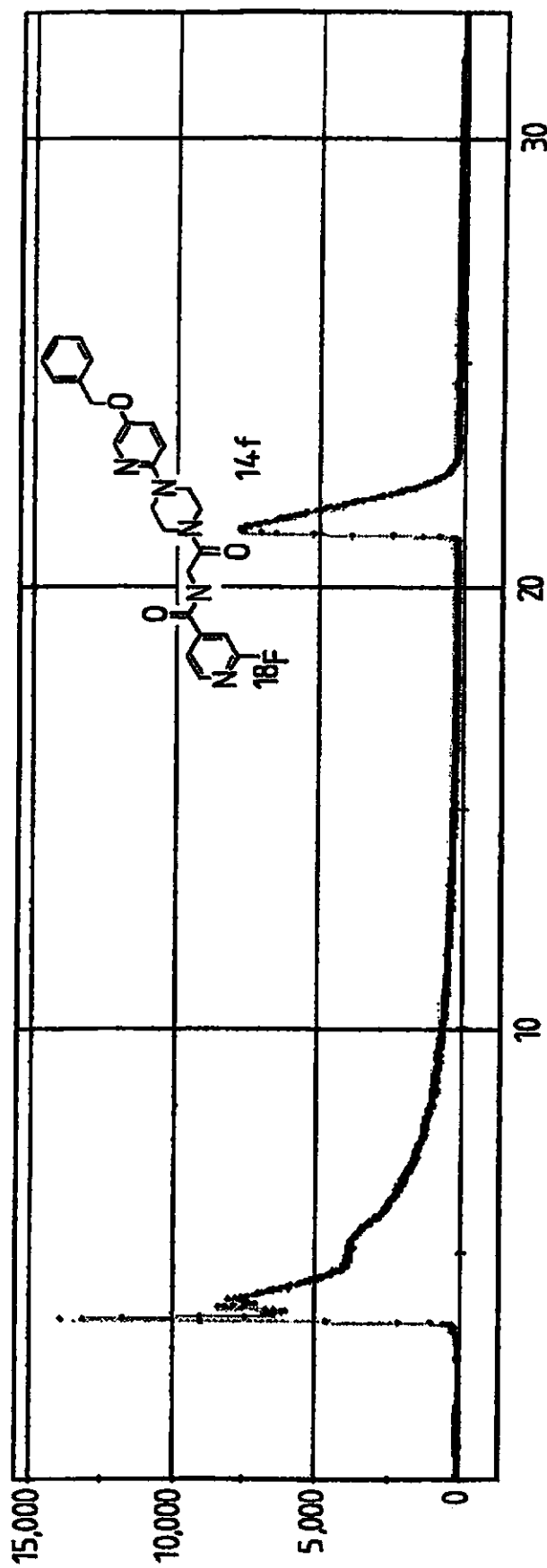
**Fig. 4****Fig. 5**

compound	IC50 [nM]
example <u>3a</u>	13
example <u>10e</u>	30
example <u>11c</u>	3
example <u>12c</u>	63

192

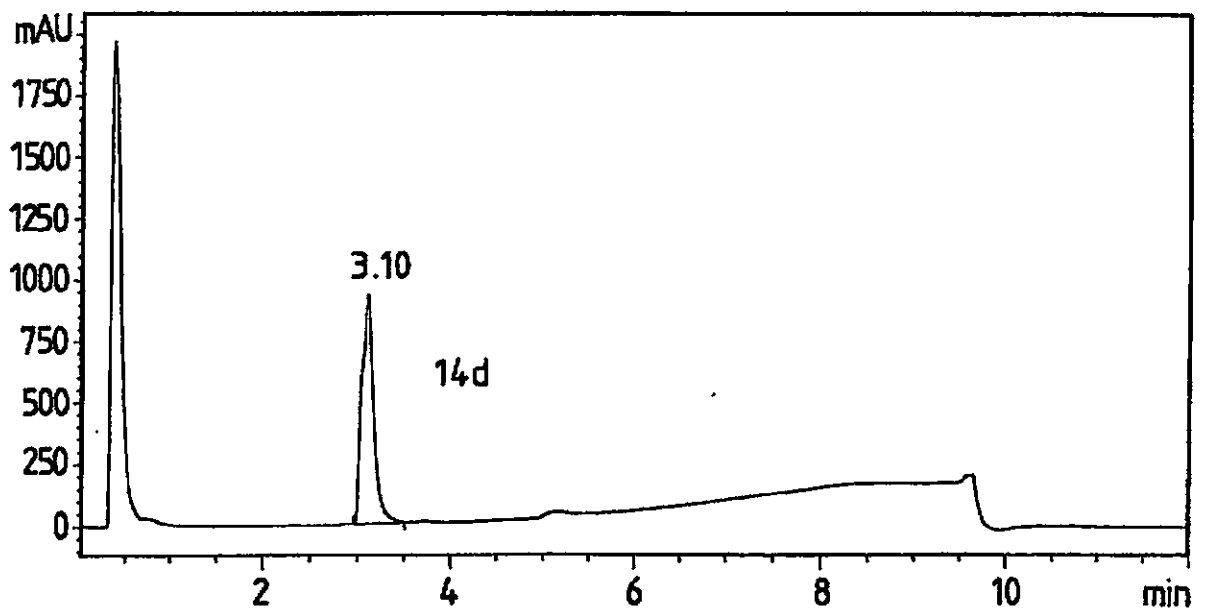
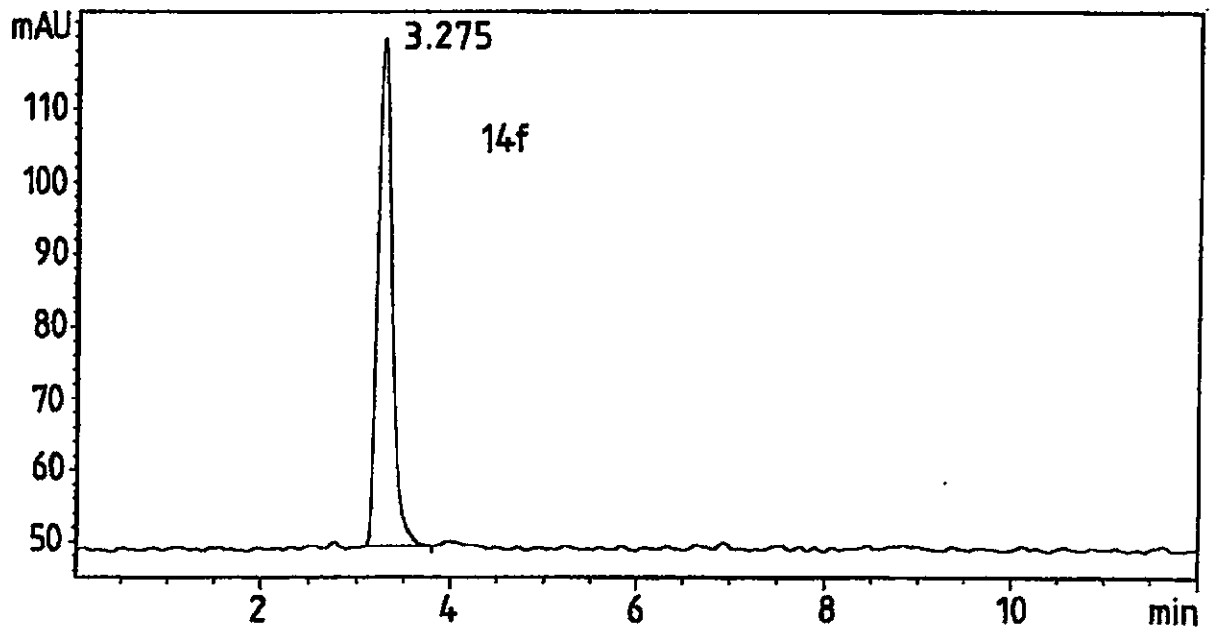
- 3 / 7 -

Fig. 6A



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

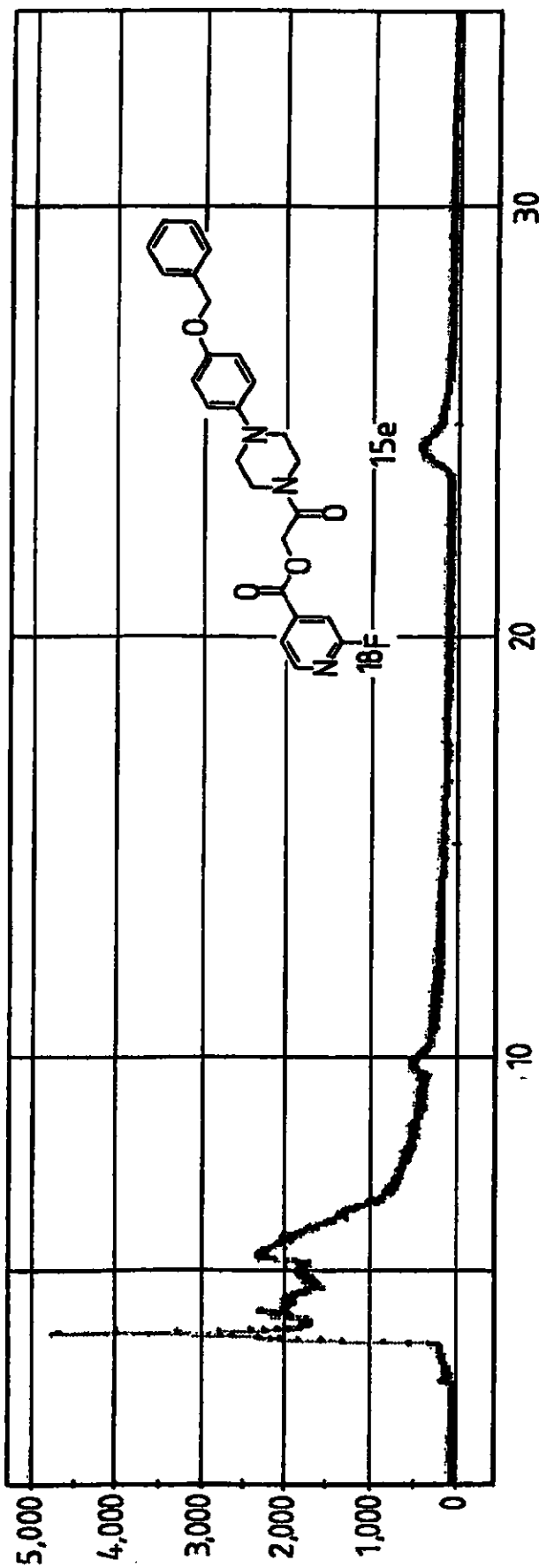
Fig. 6B



143

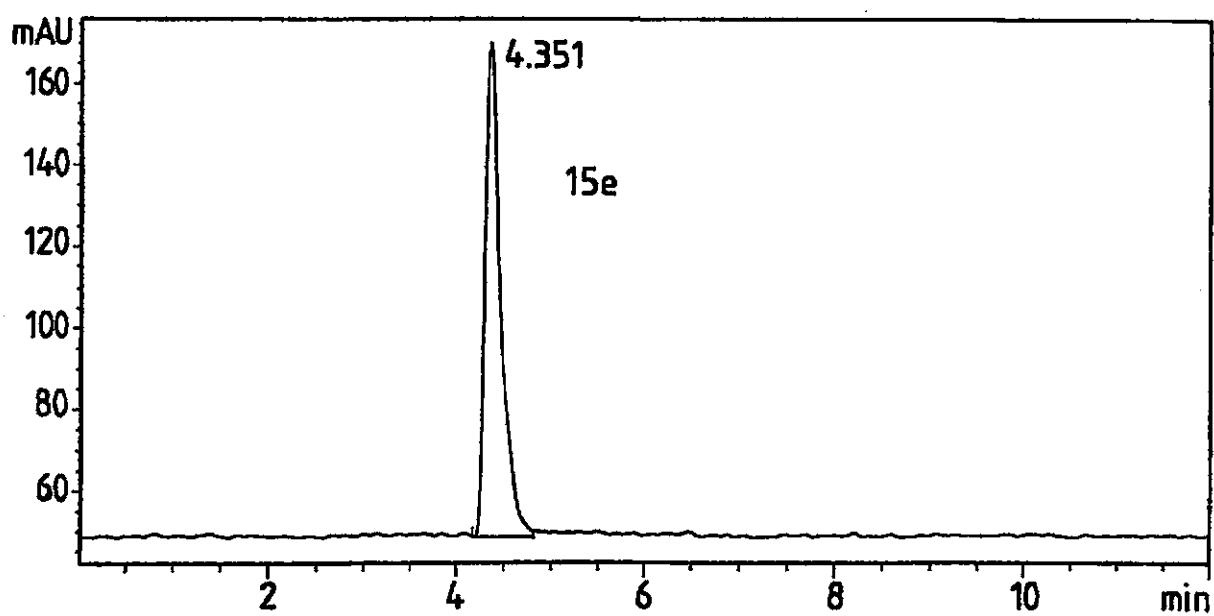
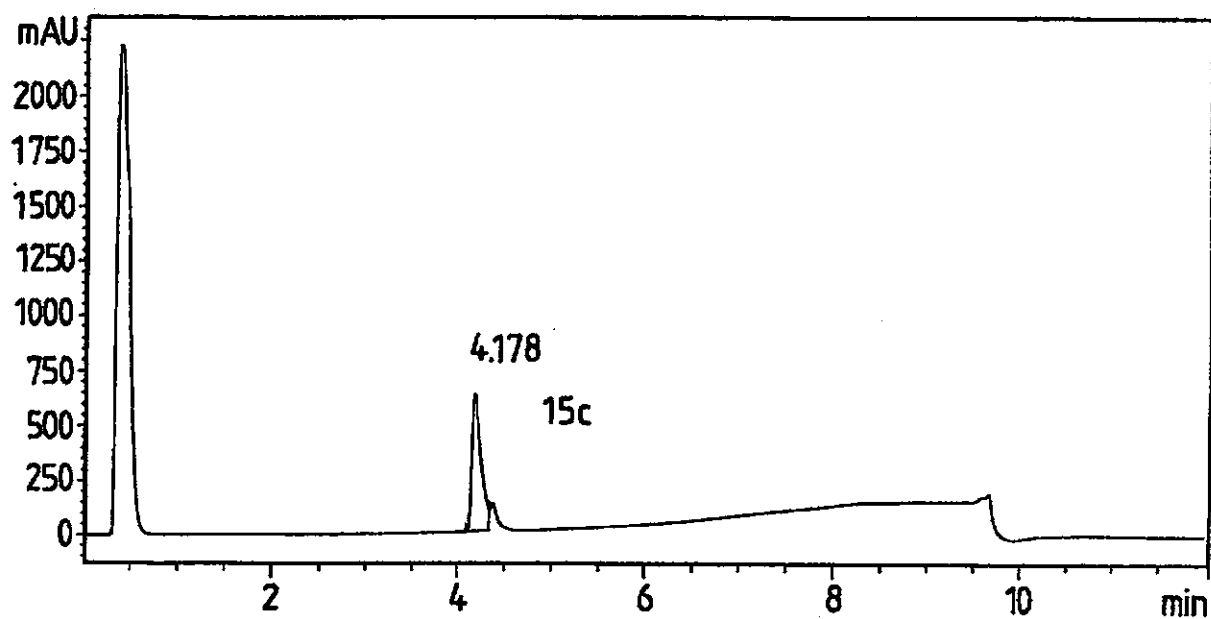
- 517 -

Fig. 7A



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

Fig. 7B



1/11

Fig. 8

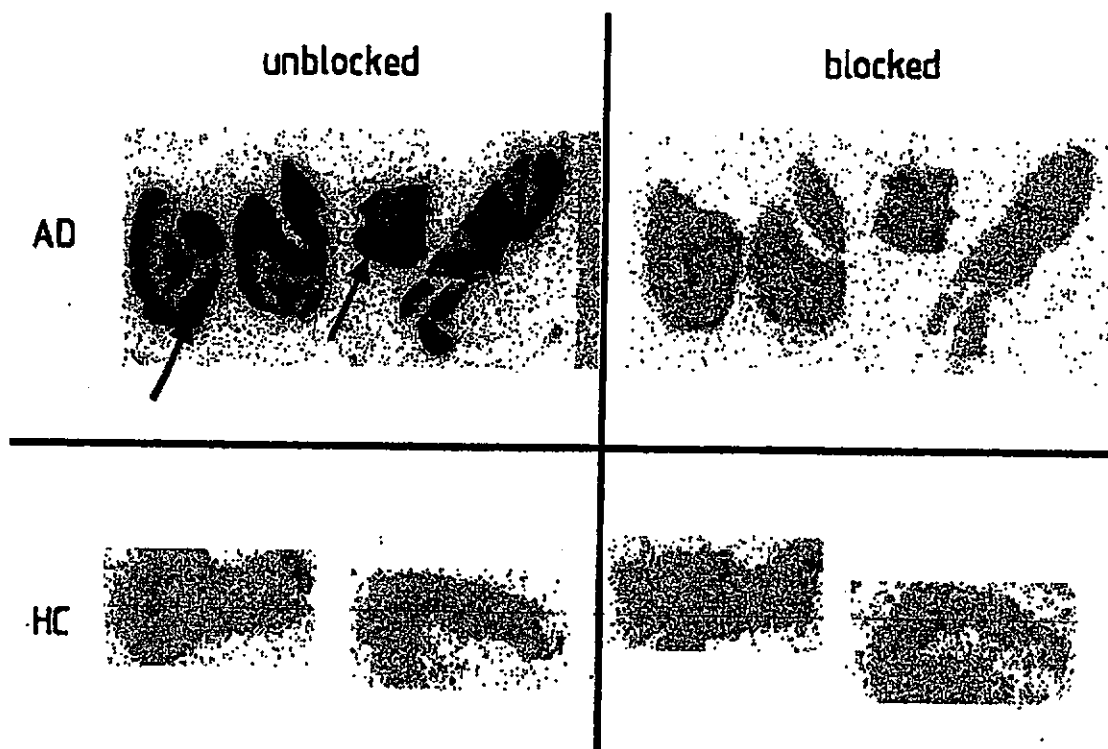


Fig. 9

compound	IC50 [nM]
example <u>3g</u>	13
example <u>10e</u>	30
example <u>11c</u>	3
example <u>12c</u>	63
example <u>14d</u>	25
example <u>15c</u>	139
example <u>15b</u>	48

**TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

Informe de Búsqueda Internacional

(Artículo PCT 18, así como reglas PCT 43 y 44)

Referencia del solicitante o del agente 53745A-WO	PROCEDER Ver notificación formulario PCT/ISA/220, así como, en tanto corresponda, el punto 5.abajo	
Referencia Internacional PCT/EP 2009/006406	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año) 04/09/2009	Fecha de prioridad (la más antigua) (día/mes/año) 12.09.2008
Solicitante BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

Este Informe de Búsqueda Internacional fue elaborado por el Organismo de Búsqueda Internacional y, de acuerdo con el artículo 18, es enviado al solicitante. Se envía una copia a la Oficina Internacional.

Este informe de búsqueda Internacional comprende, en total, 8 hojas.

☒ Además se adjunta una copia de cada uno de los documentos del estado de la técnica mencionados en este informe

1. Fundamentos del Informe

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional fue llevada a cabo sobre la base de:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, que es el idioma de una traducción suministrada a los fines de la búsqueda internacional (reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este informe de búsqueda internacional ha sido confeccionado teniendo en consideración la rectificación de un error obvio, autorizada por o notificada a este organismo según la regla 91 (regla 43.6bis(b))

c. ☐ Con respecto a los nucleótidos y/o aminoácidos revelados en la solicitud internacional, ver campo N° 1

2. ☐ Determinadas reivindicaciones no eran investigables (ver campo II).

3. ☐ La invención carece de unidad (ver campo III).

4. Con respecto al título,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo como sigue:

**DERIVADOS DE PIPERAZINA QUE SE UNEN A LAS PLACAS AMILOIDES PARA
OBTENER IMÁGENES DE LAS MISMAS Y SU USO**

5. Con respecto al resumen,

☐ se aprueba el texto presentado por el solicitante.

☒ el texto fue establecido por el organismo, de acuerdo con la regla 38.2 b), en la versión indicada en el campo IV. El solicitante puede presentar una posición ante el organismo durante el transcurso de un mes a partir de la fecha de envío de este Informe de Búsqueda Internacional.

6. Con respecto a las ilustraciones

a. Con el resumen se debe publicar la siguiente figura de Las Ilustraciones: figura N° _____

- ☐ sugerida por el solicitante.
☐ seleccionada por el organismo, dado que el mismo solicitante no sugiere ninguna figura.
☐ seleccionada por el organismo, dado que esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☒ con el resumen no se publica ninguna de las ilustraciones

196

Campo N° IV: Texto del resumen (Continuación del punto 5 de hoja 1)

La invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula I,



(I),

su síntesis y su uso, en particular, para detectar placas amiloideas en un paciente.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/006406

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD INV. C07D209/24 C07D213/81 C07D213/82 C07D239/42 C07D405/12 C07D295/185 A61K31/496 A61P25/00 A61K51/04		
Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC		
B. ÁMBITOS INVESTIGADOS Documentación mínima investigada (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación) C07D A61K A61P		
Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado		
Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
X	WO 2008/061781 (REMYND NV [BE]; GRIFFIOEN GERARD [BE]; WERA STEFAAN [BE]; DUHAMEL HEIN) 29 de mayo de 2008 (2008-05-29) reivindicaciones; ejemplos	1-27
X	EP 1 411 052 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 21 de abril de 2004 (2004-04-21) todo el documento	1-7, 12, 14-17, 23-27
A	WO 02/36581 A (SCHERING AG [DE]) 10 de mayo de 2002 (2002-05-10) todo el documento	1-7, 12, 14-17, 23-27
-----//-----		
☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C		☒ Ver familia de patentes en el anexo
Categorías particulares indicadas en publicaciones "A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante "B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional "L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada) "O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones "P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada		"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa "X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva "Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista "&" publicación que es miembro de la misma familia
Fecha de finalización de la búsqueda internacional 2 de octubre de 2009		Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional 15/01/2010
Nombre y Dirección Postal del ISA SE Oficina de Patentes Europea NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040; Tx 31 651 epo nl. Fax N° (+31-70) 340-3010		Funcionario Apoderado Bosma, Peter

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/006406

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2006 TAKAMURO, IWAQ ET AL.: "Preparation of pyrazolopyrimidine compounds as SK channel blockers" XP002514759 <i>recuperado de STN</i> <i>Acceso a base de datos N° 2006:192756</i> <i>resumen</i> & JP 2006 056884 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 2 de marzo de 2006 (2006-03-02)	1-4, 14
X	----- WO 2007/081995 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., BELG.) 19 de julio de 2007 (2007-07-19) <i>todo el documento</i>	1-4, 12
X	----- WO 2004/080969 A1 (F. HOFFMAN LA ROCHE AG, SWITZ) 23 de septiembre de 2004 (2004-09-23) <i>reivindicaciones; ejemplos</i>	1-4, 11-13
X	----- WO 01/12188 A ([PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; UPJOHN CO [US]; PEVARELLO PAOLO [IT]; ORS) 22 de febrero de 2001 (2001-02-22) <i>todo el documento</i> -----	1-4, 12, 14

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/006406

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en conformidad con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

Ver hoja adicional

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.
3. ☐ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para las cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones N°:
4. ☒ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones, estando la misma cubierta por las reivindicaciones N°:

Observaciones sobre protestas

- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando correspondía, el pago de la tasa de protesta.
- ☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante pero la tasa de protesta solicitada no fue pagada en el plazo especificado en la intimación.
- ☐ El pago de las tasas de búsquedas adicionales no fue acompañado por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta Solicitud Internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1-7, 12, 14-17, 23-27 (todas parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula I, en la cual Y representa F, Cl, Br o I; la preparación de los mismos y su uso farmacéutico y/o diagnóstico y/o composición de uso diagnóstico que comprenden un compuesto que responde a la fórmula I.

2. reivindicaciones: 1-7, 12, 14-17, 23-27 (todas parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula I, en la cual Y representa H; la preparación de los mismos y su uso farmacéutico y/o diagnóstico y/o composición de uso diagnóstico que comprenden un compuesto que responde a la fórmula I.

3. reivindicaciones: 8-11, 13, 18-22 (todas completas) 1-7, 12, 14-17, 23-27 (todas parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula I, en la cual Y representa 18F, 19F, 76Br, 123I, 125I, 11C, 3H, 13N, 15O; la preparación de los mismos y su uso farmacéutico y/o diagnóstico y/o composición de uso diagnóstico que comprenden un compuesto que responde a la fórmula I.

4. reivindicaciones: 1-7, 12, 14-17, 23-27 (todas parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula I, en la cual Y representa un grupo lábil, tosilo, brosilo, nosilo, triflato, sulfonato, sulfonato sustituido, mesilato y nonaflato; la preparación de los mismos y su uso farmacéutico y/o diagnóstico y/o composición de uso diagnóstico que comprenden un compuesto que responde a la fórmula I.

5. reivindicaciones: 1-7, 12, 14-17, 23-27 (todas parcialmente)

Compuestos que responden a la fórmula I, en la cual Y representa "y si está unido directamente a un átomo de C aromático de ariliodonio, trialkilamonio, con preferencia, trimetilamonio, y NO₂"; la preparación de los mismos y su uso farmacéutico y/o diagnóstico y/o composición de uso diagnóstico que comprenden un compuesto que responde a la fórmula I.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2009/6406

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2008061781 A	29-05-2008	EP 2094677 A1	02-09-2009
EP 1411052 A1	21-04-2004	CA 2452596 A1	16-01-2003
		WO 03004485 A1	16-01-2003
		US 2004167171 A1	26-08-2004
		US 2007149558 A1	28-06-2007
WO 0236581 A	10-05-2002	AT 314354 T	15-01-2006
		AU 1403402 A	15-05-2002
		BG 107762 A	31-03-2004
		BR 0115150 A	30-12-2003
		CA 2424598 A1	10-05-2002
		CN 1473158 A	04-02-2004
		DE 60116365 T2	24-08-2006
		EE 200300216 A	15-08-2003
		EP 1332138 A1	06-08-2003
		HR 20030459 A2	30-04-2005
		HU 0301710 A2	28-11-2003
		JP 4234425 B2	04-03-2009
		JP 2004513123 T	30-04-2004
		MX PA03003759 A	28-07-2003
		NO 20032007 A	02-07-2003
		NZ 525303 A	29-10-2004
		PL 361631 A1	04-10-2004
		SK 5472003 A3	07-10-2003
		TW 238820 B	01-09-2005
		UY 27003 A1	31-07-2002
		YU 33203 A	25-05-2006
		ZA 200304409 A	06-09-2004
JP 2006056884 A	02-03-2006	NINGUNO	
WO 2007081995 A2	19-07-2007	AR 058968 A1	05-03-2008
		AU 2007204892 A1	19-07-2007
		CA 2636545 A1	19-07-2007
		CN 101410116 A	15-04-2009
		EP 1993554 A2	26-11-2008
		JP 2009528262 T	06-08-2009
		KR 20090005288 A	13-01-2009
WO 2004080969 A1	23-09-2004	AT 394377 T	15-05-2008
		AU 2004220388 A1	23-09-2004
		BR PI0408204 A	14-02-2006
		CA 2518403 A1	23-09-2004
		CL 4502004 A1	07-01-2005
		CN 1759101 A	12-04-2006
		EP 1603880 A1	14-12-2005
		ES 2305742 T3	01-11-2008
		HR 20050775 A2	31-10-2006
		JP 2006515344 T	25-05-2006
		KR 20050109078 A	17-11-2005
		MX PA05009523 A	18-10-2005
		NZ 541642 A	28-03-2008
		RU 2333204 C2	10-09-2008
		TW 289141 B	01-11-2007
		ZA 200506831 A	28-06-2006

151

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional
PCT/EP 2009/6406

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 0112188 A	22-02-2001	AT 361070 T	15-05-2007
		AU 6747000 A	13-03-2001
		BR 0013277 A	18-06-2002
		CA 2380786 A1	22-02-2001
		CN 1379668 A	13-11-2002
		CO 5200848 A1	27-09-2002
		DE 60034683 T2	17-01-2008
		EP 1202734 A1	08-05-2002
		ES 2284518 T3	16-11-2007
		HU 0301857 A2	29-09-2003
		JP 2003507328 T	25-02-2003
		MX PA02001497 A	21-07-2003
		NO 20020687 A	03-04-2002
		NZ 517238 A	30-01-2004
		PL 354058 A1	15-12-2003
		SK 2082002 A3	10-09-2002
		US 8387900 B1	14-05-2002
		ZA 200201118 A	28-05-2003

152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/006406

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/24 C07D213/81 C07D213/82 C07D239/42 C07D405/12
C07D295/185 A61K31/496 A61P25/00 A61K51/04

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 A61P

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/061781 A (REMYND NV [BE]; GRIFFIOEN GERARD [BE]; WERA STEFAAN [BE]; DUHAMEL HEIN) 29 May 2008 (2008-05-29) claims; examples	1-27
X	EP 1 411 052 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., JAPAN) 21 April 2004 (2004-04-21) the whole document	1-7, 12, 14-17, 23-27
A	WO 02/36581 A (SCHERING AG [DE]) 10 May 2002 (2002-05-10) the whole document	1-7, 12, 14-17, 23-27
-/-		

☒ 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 October 2009

Date of mailing of the international search report

15/01/2010

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

Bosma, Peter

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/006406

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2006, TAKAMURO, IWA0 ET AL: "Preparation of pyrazolopyrimidine compounds as SK channel blockers" XP002514759 retrieved from STN Database accession no. 2006:192756 abstract & JP 2006 056884 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD., JAPAN) 2 March 2006 (2006-03-02)	1-4,14
X	WO 2007/081995 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V., BELG.) 19 July 2007 (2007-07-19) the whole document	1-4,12
X	WO 2004/080969 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE A.-G., SWITZ.) 23 September 2004 (2004-09-23) claims; examples	1-4, 11-13
X	WO 01/12188 A (PHARMACIA & UPJOHN SPA [IT]; UPJOHN CO [US]; PEVARELLO PAOLO [IT]; ORS) 22 February 2001 (2001-02-22) the whole document	1-4,12, 14

ISA

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2009/006406

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-7,12,14-17,23-27 (all in part)

Compounds of formula I, in which Y represents F, Cl, Br, or I; preparation thereof and their pharmaceutical and/or diagnostic use and/or diagnostic compositions comprising a compound of formula I.

2. claims: 1-7,12,14-17,23-27 (all in part)

Compounds of formula I, in which Y represents H; preparation thereof and their pharmaceutical and/or diagnostic use and/or diagnostic compositions comprising a compound of formula I.

3. claims: 8-11,13,18-22 (all completely), 1-7,12,14-17,23-27 (all in part)

Compounds of formula I, in which Y represents ¹⁸F, ¹⁹F, ⁷⁶Br, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹¹C, ³H, ¹³N, ¹⁵O; preparation thereof and their pharmaceutical and/or diagnostic use and/or diagnostic compositions comprising a compound of formula I.

4. claims: 1-7,12,14-17,23-27 (all in part)

Compounds of formula I, in which Y represents a leaving group, tosyl, brosyl, nosyl, triflate, sulfonate, substituted sulfonate, mesylate, and nonaflate; preparation thereof and their pharmaceutical and/or diagnostic use and/or diagnostic compositions comprising a compound of formula I.

5. claims: 1-7,12,14-17,23-27 (all in part)

Compounds of formula I, in which Y represents "and if directly bound to an aromatic C-atom iodonium-aryl, trialkylammonium, preferred trimethylammonium, and NO₂"; preparation thereof and their pharmaceutical and/or diagnostic use and/or diagnostic compositions comprising a compound of formula I.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/006406

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008061781	A	29-05-2008	EP 2094677 A1	02-09-2009
EP 1411052	A1	21-04-2004	CA 2452596 A1	16-01-2003
			WO 03004485 A1	16-01-2003
			US 2004167171 A1	26-08-2004
			US 2007149558 A1	28-06-2007
WO 0236581	A	10-05-2002	AT 314354 T	15-01-2006
			AU 1403402 A	15-05-2002
			BG 107762 A	31-03-2004
			BR 0115150 A	30-12-2003
			CA 2424598 A1	10-05-2002
			CN 1473158 A	04-02-2004
			DE 60116365 T2	24-08-2006
			EE 200300216 A	15-08-2003
			EP 1332138 A1	06-08-2003
			HR 20030459 A2	30-04-2005
			HU 0301710 A2	28-11-2003
			JP 4234425 B2	04-03-2009
			JP 2004513123 T	30-04-2004
			MX PA03003759 A	28-07-2003
			NO 20032007 A	02-07-2003
			NZ 525303 A	29-10-2004
			PL 361631 A1	04-10-2004
			SK 5472003 A3	07-10-2003
			TW 238820 B	01-09-2005
			UY 27003 A1	31-07-2002
			YU 33203 A	25-05-2006
			ZA 200304409 A	06-09-2004
JP 2006056884	A	02-03-2006	NONE	
WO 2007081995	A2	19-07-2007	AR 058968 A1	05-03-2008
			AU 2007204892 A1	19-07-2007
			CA 2636545 A1	19-07-2007
			CN 101410116 A	15-04-2009
			EP 1993554 A2	26-11-2008
			JP 2009528262 T	06-08-2009
			KR 20090005288 A	13-01-2009
WO 2004080969	A1	23-09-2004	AT 394377 T	15-05-2008
			AU 2004220388 A1	23-09-2004
			BR PI0408204 A	14-02-2006
			CA 2518403 A1	23-09-2004
			CL 4502004 A1	07-01-2005
			CN 1759101 A	12-04-2006
			EP 1603880 A1	14-12-2005
			ES 2305742 T3	01-11-2008
			HR 20050775 A2	31-10-2006
			JP 2006515344 T	25-05-2006
			KR 20050109078 A	17-11-2005
			MX PA05009523 A	18-10-2005
			NZ 541642 A	28-03-2008
			RU 2333204 C2	10-09-2008
			TW 289141 B	01-11-2007
			ZA 200506831 A	28-06-2006
WO 0112188	A	22-02-2001	AT 361070 T	15-05-2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/006406

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0112188	A	AU 6747000 A	13-03-2001
		BR 0013277 A	18-06-2002
		CA 2380786 A1	22-02-2001
		CN 1379668 A	13-11-2002
		CO 5200848 A1	27-09-2002
		DE 60034683 T2	17-01-2008
		EP 1202734 A1	08-05-2002
		ES 2284518 T3	16-11-2007
		HU 0301857 A2	29-09-2003
		JP 2003507328 T	25-02-2003
		MX PA02001497 A	21-07-2003
		NO 20020687 A	03-04-2002
		NZ 517238 A	30-01-2004
		PL 354058 A1	15-12-2003
		SK 2082002 A3	10-09-2002
		US 6387900 B1	14-05-2002
		ZA 200201118 A	28-05-2003



No. 11-030456- -00000-0000

Fecha: 2011-03-11 16:41:21

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 155

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐

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 030456
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/006406
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07042

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. 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.

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 No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 ABR. 2011
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	11 030456
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/006406
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	07043

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)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 ABR. 2011
adpa11