

CC



QF



OKA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-22307

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DÉRIVADOS DE FENILOXIANILINA

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 04 de Marzo de 2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022307- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 16:44:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 170

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000034

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: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle
100 No. 8A-37 Piso 10.

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Lutz LEHMANN; 2) Axel ROTHER

Dirección: 1) Bornemannstrasse 6 13357 Berlin, Alemania; 2) Choriner
Strasse 64a 10435 Berlin, Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemanes

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/006148

Fecha Julio 6, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/028533

Fecha Marzo 13, 2008

6

Título (54) DERIVADOS DE FENILOXIANILINA

Clasificación Internacional (51) C07C 233/88, C07C 309/66, C07F 7/18

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Septiembre 4, 2006

(31) Número de Solicitud

06018455.3

9

Comprobante de pago No. 09-17,322

Fecha Marzo 4 de 2009

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 Expediente No. 07.026.578.

☐

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). (IPRP)

☐

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: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,322
FECHA : MARZO 4 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-022307- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 16:44:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 170

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105792153	03/03/2009	2,106,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

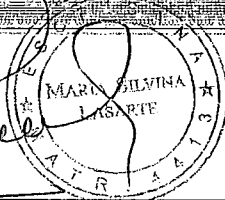
QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



COLEGIO DE ESCRIBANOS
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA



N 007422051

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 Maria
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1783,
7 **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.963,
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.- **INTERVUE-**
12 **NE:** por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRIMERO:** Que la
13 Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista. doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:** En consecuencia, **DI-**
22 **CE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder
23 mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE** y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER**
25 **SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY 404 GCBA

LEGALIZATION

070312117346



\$20.00

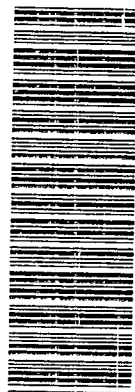
12/03/2007

13:51:46

CECBA - LEY 404 GCBA

PROSINAH

070312054713



\$39.00

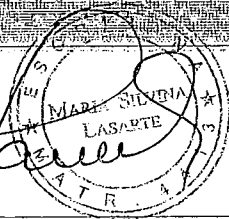
12/03/2007

13:51:54



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 DIECISÉIS 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 agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



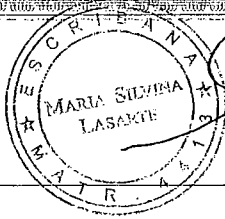
N 007422052

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 respondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, 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, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcrita textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con membrete 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.- Registro 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-



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.- 9101ª 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) –



N 007422053

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



N 007422054

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

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

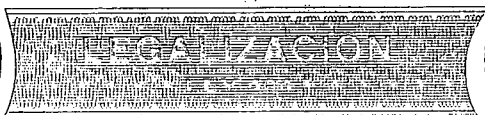
[Handwritten signature]

[Circular notary seal of MARIA SILVINA LASARTE]



N 007422054

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



8

L 007495419

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

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

APOSTILLE

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

10. Firma

Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS
LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



[Handwritten signature]

COLEGIO DE ESCRIBANOS
LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
CONSEJERO

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 March 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/028533 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 233/88 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)

ROTHER, Axel [DE/DE]; Choriner Strasse 64a, 10435
Berlin (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/006148

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, 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, PG, PH, PL, PT, RO,
RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 6 July 2007 (06.07.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06018455.3 4 September 2006 (04.09.2006) EP

(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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): **BAYER
SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LEHMANN,**
Lutz [DE/DE]; Bornemannstrasse 6, 13357 Berlin (DE).

Published:
— with international search report

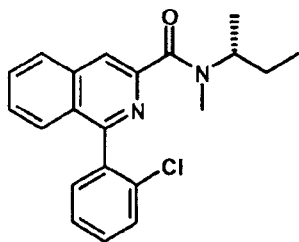
WO 2008/028533 A1

(54) Title: PHENYLOXYANILINE DERIVATIVES

(57) Abstract: The present invention relates to phenyloxyaniline derivatives, to methods of their production and to uses thereof.

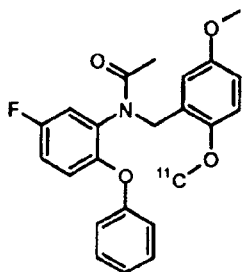
Background art

Peripheral benzodiazepine receptor (PBR) is expressed in most organs and its expression is reported to be increased in activated microglia in the brain which are the smallest type of glial cells acting as the immune cells of the central nervous system (CNS). Microglia are related to other phagocytic cells including macrophages and dendritic cells. Microglia are thought to be highly mobile cells that play numerous important roles in protecting the nervous system. They are also thought to play a role in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, dementia, multiple sclerosis and Amyotrophic lateral sclerosis. Microglia are responsible for producing an inflammatory reaction to insults (*J. Neuroinflammation*, 2004, Jul 30;1(1):14.). The C-11 isotope labeled version of PK11195 (1) has been widely used for the *in vivo* imaging of neuroinflammation and PBRs, but its signal in the brain was not high enough for stable quantitative analysis.

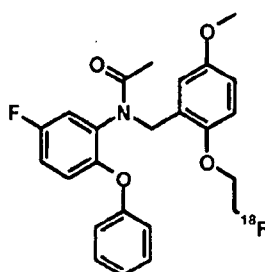


(1)

Furthermore, it has been shown that the development of superior positron-emitting ligands, like [^{11}C]DAA1106 (2) (e.g. *Eur J Pharmacol.* 1999 Apr 29;371(2-3):197-204 and *Life Sci.* 1999;64(16):1455-64) and [^{18}F]fluoroethyl-DAA1106 (3) (e.g. *J. Nucl. Med.*, (2006), 47, 43-50), for visualization of PBRs is possible: The compounds 2 and 3 have a higher binding affinity to PBR and a higher accumulation in the brain than [^{11}C]PK11195 (1).



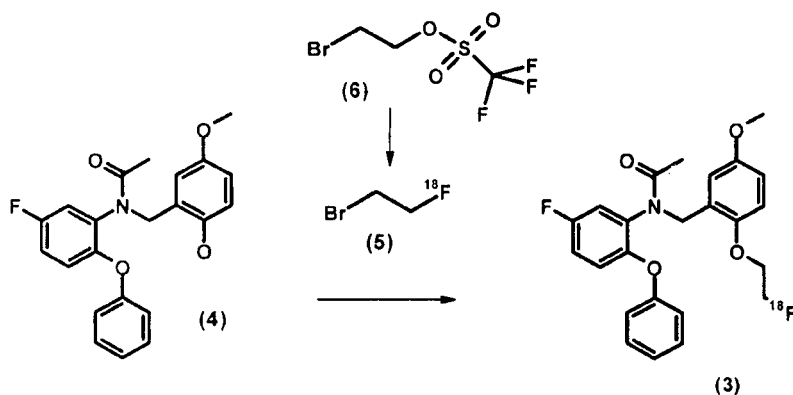
(2)



(3)

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

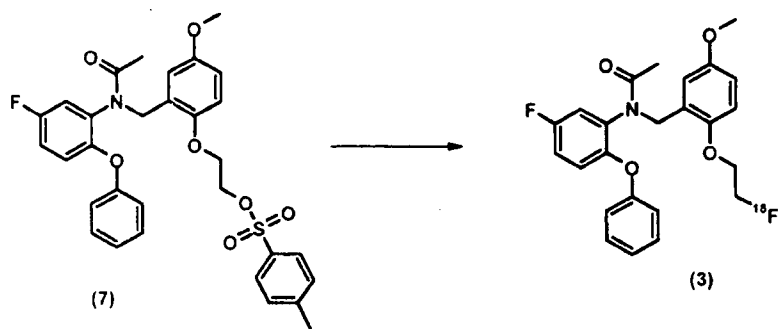
Compound **3** can be synthesized by the alkylation reaction of the phenol DAA1123 (**4**) with [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-ethane (**5**) as shown in scheme 1. The drawback of the reaction is that the reagent [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-ethane (**5**) has to be synthesized from trifluoromethanesulfonic acid-2-bromo-ethyl ester (**6**) prior phenol alkylation ($4 \rightarrow 3$). Due to the fact that the ^{18}F isotope has a half-life of only 111 min it is a challenge to produce [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-ethane (**5**) just in time and to carry out the subsequent alkylation in good yield. The overall radiochemical yield for this two-step sequence shown in scheme 1 is normally lower than 10 % yield.



scheme 1

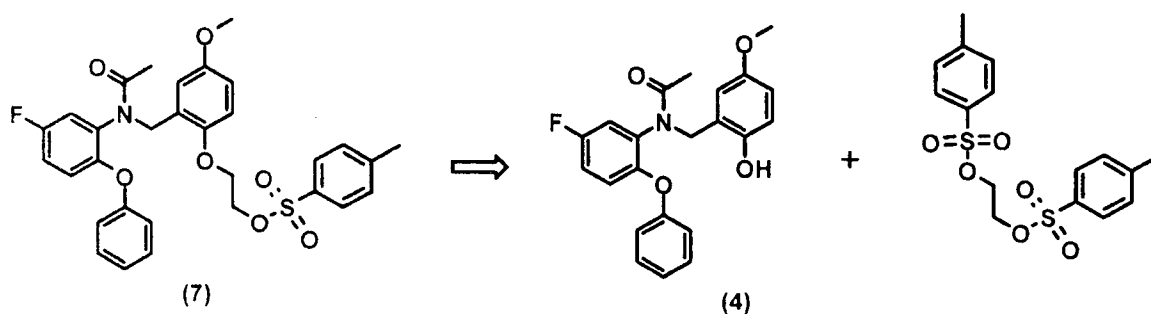
Attempts have been made to synthesize compound **3** directly by starting from tosylate **7** (J. Med. Chem., (2004), 2228) by ^{18}F labeling in a one-step procedure. The reaction was carried out between 80°C and 120°C. However, the radiochemical yields were not reproducible (2%-60%). In addition purification of [^{18}F]-(**3**) from reaction mixture was often difficult since many of the impurities resulting from the target and reaction greatly reduced the efficiency (J. Med. Chem., (2004), 2228).

13



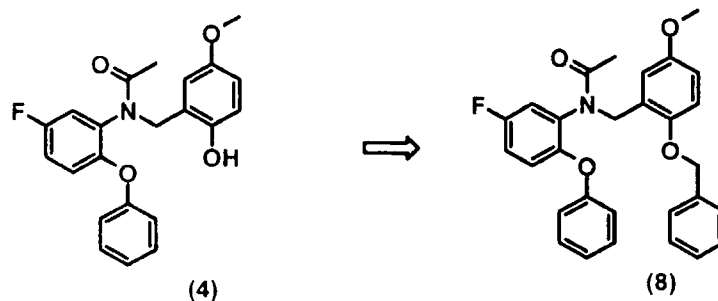
scheme 2

It is known from literature (Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423) that compound 7 can be prepared from 4 by alkylation of 1,2-bis-tosyloxy-ethane which is commercially available (see scheme 3).



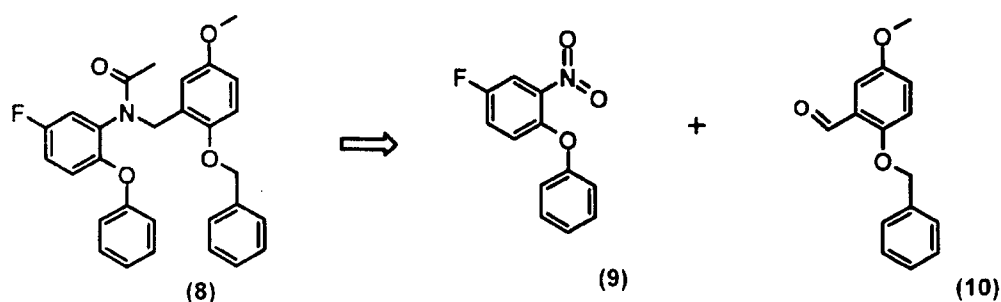
scheme 3

Compound 4 is prepared from benzyl ether 8 by catalytic hydrogenation (see scheme 4).



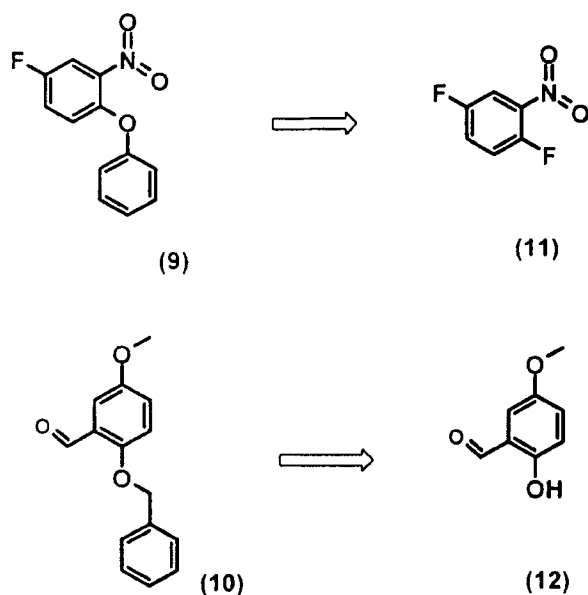
scheme 4

Benzyl ether **8** is prepared in a one-pot reaction from nitro compound **9** and aldehyde **10** (see scheme 5).



scheme 5

Nitro compound **9** is synthesized from difluoride **11** and phenol by nucleophilic aromatic substitution reaction. Whereas compound **10** is prepared from phenol **12** and benzyl bromide (see scheme 6).



scheme 6

It would be useful to have a practical and sufficient technique for the synthesis of ^{18}F -(**3**) in only one rather than in two radiochemical steps. The profile of by-products needs to be simple enough so that the desired product ^{18}F -(**3**) can be purified easily.

In addition it would be useful to have convenient synthetic routes to compounds and intermediates which allow the one-step labeling towards ^{18}F -(**3**).

Summary of invention

The present invention provides novel compounds of Formula I.

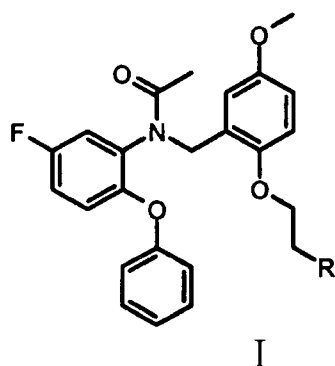
The present invention provides novel compounds of Formula II.

The invention further provides a novel process of preparing *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(5-methoxy-2-(2-tosyloxy-ethoxy)-benzyl)acetamide (7) and compounds represented by Formula I or II.

The invention further provides a novel process of preparing *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (3).

Detailed Description of the Invention

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



wherein

R is

- a) -OS(O)₂-L
- b) chloro,
- c) bromo or
- d) iodo .

In preferred embodiments of compounds of Formula I,

R is

- a) $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-L}$
- b) bromo or
- c) chloro .

In further preferred embodiments of compounds of Formula I,

R is

- a) $-\text{OS}(\text{O})_2\text{-L}$ or
- b) bromo.

L is

- a) branched or unbranched alkyl
- b) perhalo alkyl
- c) aralkyl
- d) alkyl-phenyl
- e) (di- alkyl)-phenyl
- f) (tri- alkyl)-phenyl
- g) (alkoxy-phenyl)
- h) (nitro-phenyl)
- i) (halo-phenyl)
- j) naphthyl or
- k) heteroaryl

whereas L is not (*para*-methyl)-phenyl.

In preferred embodiments of compounds of Formula I,

L is

- a) methyl
- b) trifluoromethyl
- b) nonafluorobutyl
- c) (nitro-phenyl)

17

- d) (halo-phenyl)
- e) C₁-C₆ alkylphenyl or
- f) (2,4,6-C₁-C₆ trialkyl)phenyl

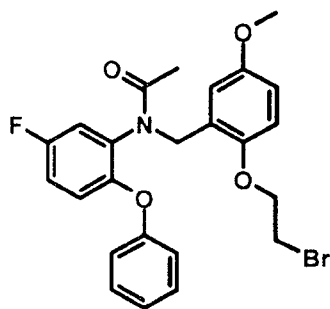
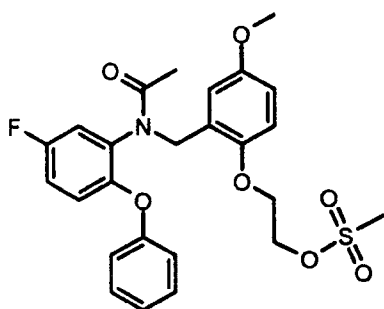
whereas L is not (*para*-methyl)-phenyl.

In further preferred embodiments of compounds of Formula I,

L is

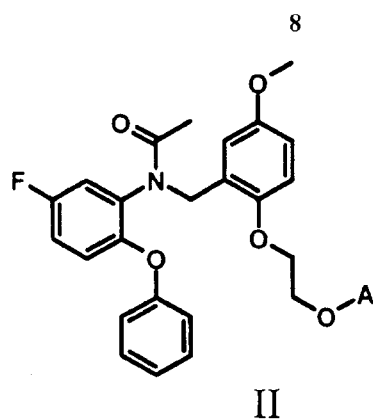
- a) methyl
- b) trifluormethyl or
- c) nonafluorobutyl

A preferred series of compounds of Formula I include mesyloxy and bromo derivatives having the following structures:



In a second aspect the present invention is directed to compounds of formula II which are possible starting materials of compounds of formula I:

/8



wherein

A is

- a) hydrogen
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) C(O)-Q
- e) C(O)O-E
- f) $-(\text{R}^2\text{-phenyl})$
- g) $-((\text{R}^2)_2\text{-phenyl})$
- h) tetrahydropyranyl
- i) (1-alkoxy)-alkyl
- j) (1-alkoxy)-cycloalkyl
- k) allyl or
- l) *tert*-butyl.

In preferred embodiments of compounds of Formula II

A is

- a) hydrogen
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) tetrahydropyranyl
- e) allyl or
- f) *tert*-butyl.

In further preferred embodiments of compounds of Formula II,

A is

A

- a) hydrogen
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) tetrahydropyranyl or
- e) *tert*-butyl.

G is

- a) phenyl
- b) alkoxy
- c) dimethoxyphenyl
- d) nitrophenyl
- e) halophenyl
- f) di-halophenyl
- g) cyanophenyl
- h) p-biphenyl
- i) acylaminophenyl
- j) triphenyl
- k) (methoxyphenyl)phenyl
- l) di(methoxyphenyl)phenyl
- m) α -naphtyldiphenyl or
- n) hydrogen

In preferred embodiments of compounds of Formula II,

G is

- a) phenyl
- b) methoxy
- c) p-methoxyphenyl
- d) p-nitrophenyl
- e) p-chlorophenyl or
- f) triphenyl .

In further preferred embodiments of compounds of Formula II

G is

10

- a) phenyl
- b) methoxy or
- c) p-methoxyphenyl.

Q is

- a) hydrogen
- b) C₁-C₅ branched or unbranched alkyl
- c) halomethyl
- d) dihalomethyl
- e) trihalomethyl
- f) phenyl
- g) biphenyl
- h) triphenylmethoxymethyl or
- i) phenoxyethyl .

In preferred embodiments of compounds of Formula II

Q is

- a) hydrogen
- b) methyl
- c) phenyl or
- d) phenoxyethyl.

In further preferred embodiments of compounds of Formula II,

Q is

- a) is methyl
- b) phenyl.

E is

- a) lower branched or unbranched alkyl
- b) methoxymethyl
- c) vinyl
- d) allyl
- e) benzyl
- f) methoxyphenyl

u

- g) dimethoxyphenyl or
- h) nitrophenyl

In preferred embodiments of compounds of Formula II,

E is

- a) methyl
- b) tert-butyl
- c) methoxymethyl or
- d) phenyl

In further preferred embodiments of compounds of Formula II,

E is

- a) methyl
- c) tert-butyl
- b) phenyl

R¹ is independently from each other

- a) lower branched or unbranched alkyl
- b) phenyl or
- c) benzyl and

In preferred embodiments of compounds of Formula II,

R¹ is independently from each other

- a) methyl
- b) ethyl
- c) isopropyl
- d) tert-butyl
- e) phenyl or
- f) benzyl

In further preferred embodiments of compounds of Formula II,

R¹ is independently from each other

- a) methyl

2

- b) ethyl
- c) isopropyl
- d) tert-butyl or
- e) phenyl

R^2 is independently from each other

- a) methoxy
- b) nitro
- c) halo or
- d) cyano

In preferred embodiments of compounds of Formula II,

R^2 is independently from each other

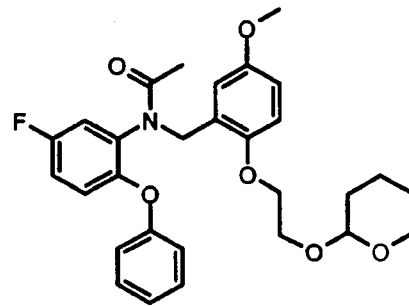
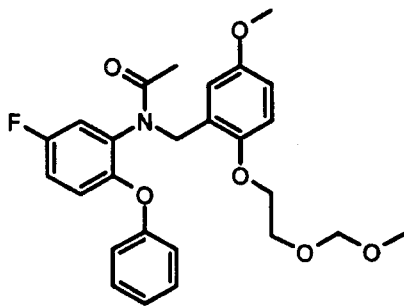
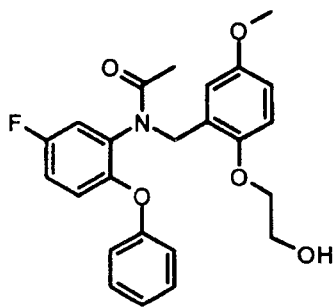
- a) methoxy
- b) nitro
- c) chloro

In further preferred embodiments of compounds of Formula II,

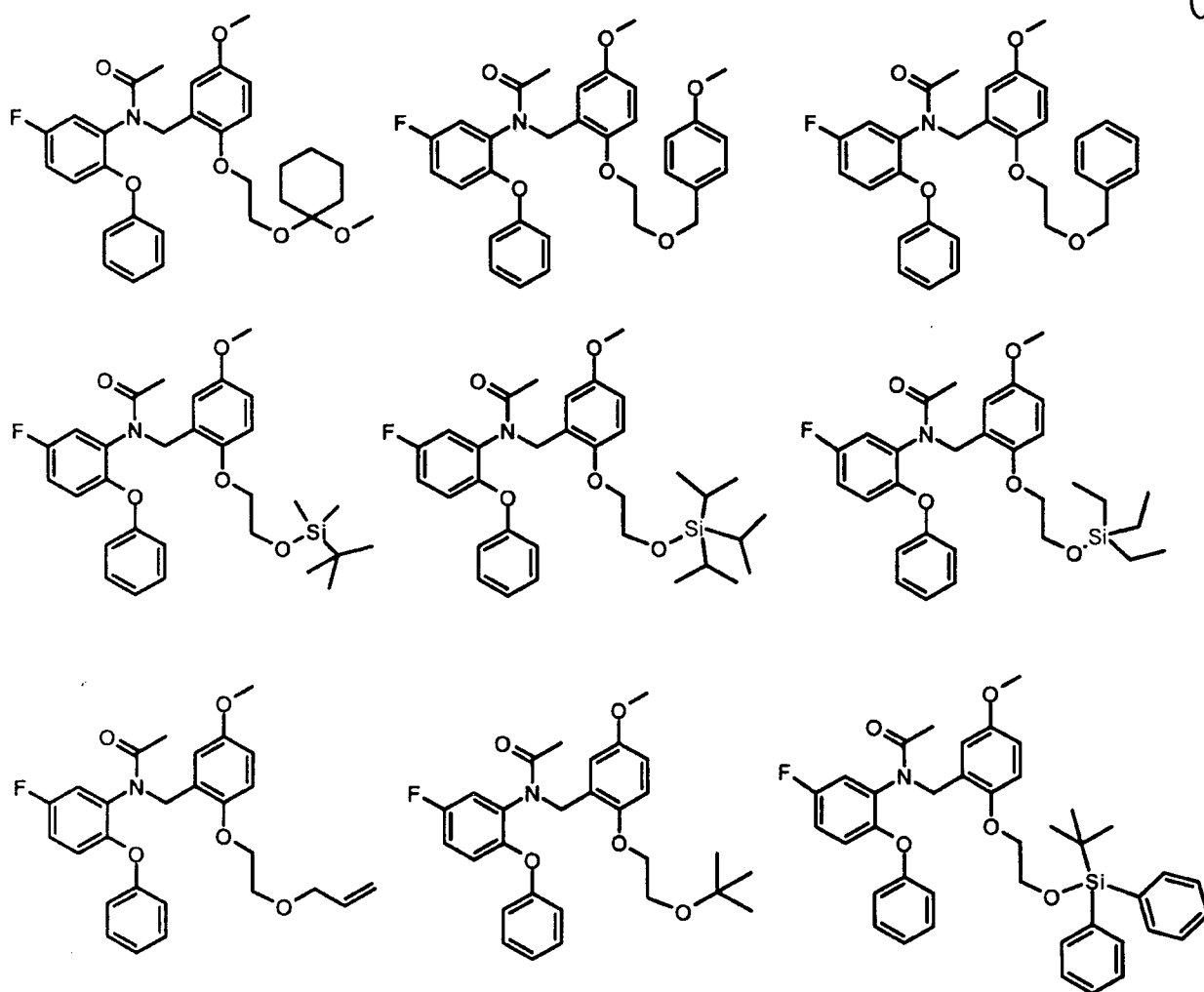
R^2 is independently from each other

- a) methoxy
- b) nitro

A preferred series of compounds of Formula II include derivatives having the following structures:



23



As used in the specification and appended claims unless specified to the contrary, the term "lower un-branched or branched alkyl" shall have the following meaning: a substituted or unsubstituted, straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting substantially of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, e.g. but not limited to methyl, ethyl, n-propyl, n-pentyl, 1,1-dimethylethyl (t-butyl), n-heptyl, and the like.

The term "aryl" as employed herein by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 6 to 12 carbons in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl.

The term "heteroaryl" as employed herein refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π (pi) electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranal, isobenzofuranyl,

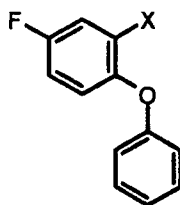
7d

benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indoliziny, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4H-quinoliziny, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).

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

In a third aspect the present invention is directed to a process for preparing N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(5-methoxy-2-tosyloxyethoxybenzyl)acetamide (7) or a compound represented by Formula I or II characterized by

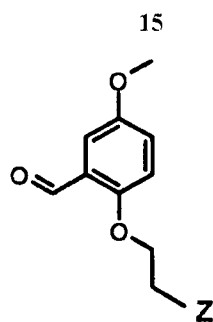
a) reductively N-alkylating a compound of formula III:



III

with an aldehyde of formula IV

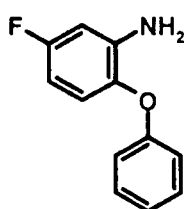
25



IV

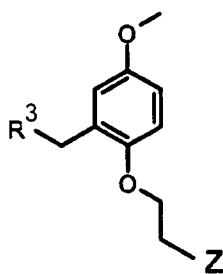
and subsequent N-acetylation,

b) N-alkylating an aniline of formula V:



V

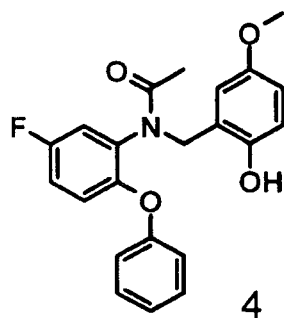
with an electrophile of formula VI



VI

and subsequent N-acetylation,

c) alkylation of phenol 4 with an



76

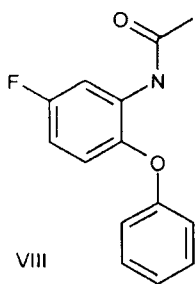
electrophile of formula VII



VII

or

d) N-alkylating of the compound of formula VIII



VIII

with an electrophile of formula VI.

wherein

- X is a) nitro or
 b) amino and

Z is

- a) R
b) tosyloxy or
c) O-A and

whereas R and A are above-defined .

In preferred embodiments of compounds of formula VII,

Z is

- a) methanesulphonyloxy
b) trifluoromethanesulphonyloxy
c) nonafluorobutanesulphonyloxy
d) tosyloxy
e) bromo
f) O-A

whereas A is above-defined .

In further preferred embodiments of compounds of formula VII,
Z is

- a) methanesulphonyloxy
- b) trifluoromethansulphonyloxy
- c) nonafluorobutanesulfonyloxy
- d) tosyloxy
- e) bromo
- f) hydroxyl
- g) (tert-butyl dimethyl) silyloxy
- h) (triisopropyl) silyloxy
- i) phenyl
- j) tetrahydropyranyl or
- k) *tert*-butyl.

In further preferred embodiments of compounds of formula VII,
Z is

- a) methanesulphonyloxy
- b) trifluoromethansulphonyloxy
- c) nonafluorobutanesulfonyloxy
- d) tosyloxy
- e) bromo
- f) hydroxyl
- g) (tert-butyl dimethyl) silyloxy
- h) (triisopropyl) silyloxy
- ii) phenyl-methyl)oxy
- jj) (2-tetrahydropyranyl)oxy I, or
- kk) *tert*-butyloxy.

R³ is

- a) R or
- b) tosyloxy

28

whereas R is above-defined .

In preferred embodiments of compounds of formula VI,
R³ is

a) R

whereas R is above-defined .

The above mentioned processes of forming compound 7 or a compound of formula I and II avoid the laborious protecting group strategy as it is shown in scheme 4 and 6 and as it was reported e.g. in Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423. In this mentioned publication the phenol protecting "benzyl" has to be installed and deprotected within a relatively short sequence. The third aspect of the present invention provides a more convergent approach to synthesize a suited precursor for the later radiofluorination reaction.

A forth aspect of the invention is directed to a process of preparing compound 3 which is characterized by the nucleophilic ¹⁸F radiofluorination of compound 7 or a compound of formula I in only one radiochemical step. In contrast to the published one-step ¹⁸F labelling procedure (J. Med. Chem., (2004), 2228) the forth aspect of the present invention provides additional starting materials and/or new parameters which allow the ¹⁸F fluorination towards *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (3) without generating a disadvantageous amount of by-products which are costly or difficult to separate. The present invention comprises an approach for the nucleophilic ¹⁸F radiofluorination towards *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (3) which is characterized by use of starting materials represented by

a) compound 7 and ¹⁸F anions which are reacted at temperatures in the range of from 121°C-160°C and, optionally, subsequent use of acid,

or

b) compounds of formula I and ¹⁸F anions which are reacted at temperatures in the range of from 50°C to 160°C.

ad

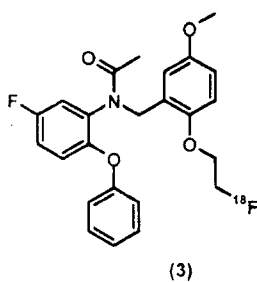
In preferred embodiments of ^{18}F radiofluorinations towards *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-(2- ^{18}F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (**3**) the reaction is characterized by use of starting materials represented by

- a) compound **7** and ^{18}F anions which are reacted at temperatures in the range of from 121°C to 150°C and, optionally, subsequent use of mineral acids with concentrations between 0.5 N – 6 N, or
- b) compounds of formula I and ^{18}F anions which are reacted at temperatures in the range of from 75°C to 150°C.

In further preferred embodiments of ^{18}F radiofluorinations towards *N*-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-*N*-(2-(2- ^{18}F)fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (**3**) the reaction is characterized by use of starting materials represented by

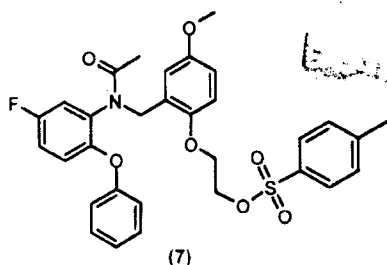
- a) compound **7** and ^{18}F anions which are reacted at temperatures in the range of from 121°C to 140°C, and, optionally, subsequent use of mineral acids with concentrations between 2 N – 6 N, or
- b) compounds of formula I and ^{18}F anions which are reacted at temperatures in the range of from 85°C to 140°C.

The objects of the present invention are also solved by a process of preparing compound **3**



characterized by

- a) reacting compound **7**



with ^{18}F anions,

at temperatures in the range of from 121°C to 160°C, and, optionally, upon obtainment of compound 3, addition of acid,

or

b) reacting a compound of formula I, as defined in any of claims 1-6 with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 50°C to 160°C.

In one embodiment,

a) compound 7 is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 121°C to 150°C, and, optionally, upon obtainment of compound 3, at least one mineral acid having a concentration in the range of from 0.5N-6N is added,

or

b) a compound of formula I is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 75°C to 150°C.

Preferably,

a) compound 7 is reacted with ^{18}F anions, at temperatures in the range of from 121°C to 140°C and, optionally, upon obtainment of compound 3, at least one mineral acid having a concentration in the range of from 2N-6N is added,

or

31

b) a compound of formula I is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 85°C to 140°C.

In one embodiment in each of the reactions a) and b), the reaction with ^{18}F anions is conducted over a period in the range of from 1 to 60 minutes, preferably 5 to 50 minutes, more preferably 10 to 40 minutes.

The objects of the present invention are also solved by a composition comprising a compound according to Formula I, preferably as defined in any of claims 1-6, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The objects of the present invention are furthermore solved by a kit comprising a sealed vial containing a compound according to Formula I, preferably as defined in any of claims 1-6, wherein, more preferably, said sealed vial contains a predetermined quantity of said compound.

The objects of the present invention are furthermore solved by a compound according to formula I, as defined in any of claims 1-6, for use as a pharmaceutical.

The objects of the present invention are furthermore solved by a use of a compound according to formula I, as defined in any of claims 1-6, for the manufacturing of a diagnostic imaging agent, wherein, preferably, said diagnostic imaging agent is for imaging diseases of the central nervous system.

The term "acid" as employed herein refers to mineral acids, including but not limited to acids such as hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, perchloric, phosphoric, carbonic, nitric or sulphuric acid or to appropriate organic acids which includes but not limited to acids such as aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulphonic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, fumaric, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic and sulfanilic acid.

32

If, in the context of the process of preparing compound **3**, the term "at least one mineral acid having a concentration in the range of from 0.5 N-6N" is used, this is meant to refer to a scenario, wherein the at least one mineral acid has a concentration in the indicated range. However, this term should also be understood as encompassing a scenario wherein more than one mineral acid is used, e.g. a mixture of several mineral acids, and the total acid concentration, i.e. the sum of all individual mineral acid concentrations is in the indicated range of from 0.5 N-6N.

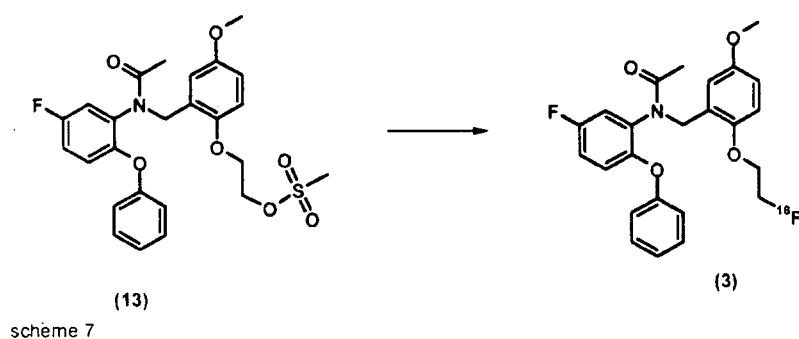
The provision of ^{18}F anions is known to someone skilled in the art and in one embodiment is achieved by providing aqueous H^{18}F to which a base, for example in the form of potassium carbonate or tetra alkyl ammonium carbonate is added. The aqueous H^{18}F may be obtained from a synchrotron.

It is important that a radiofluorination causes as little by-products as possible in order to avoid a difficult purification of the desired product.

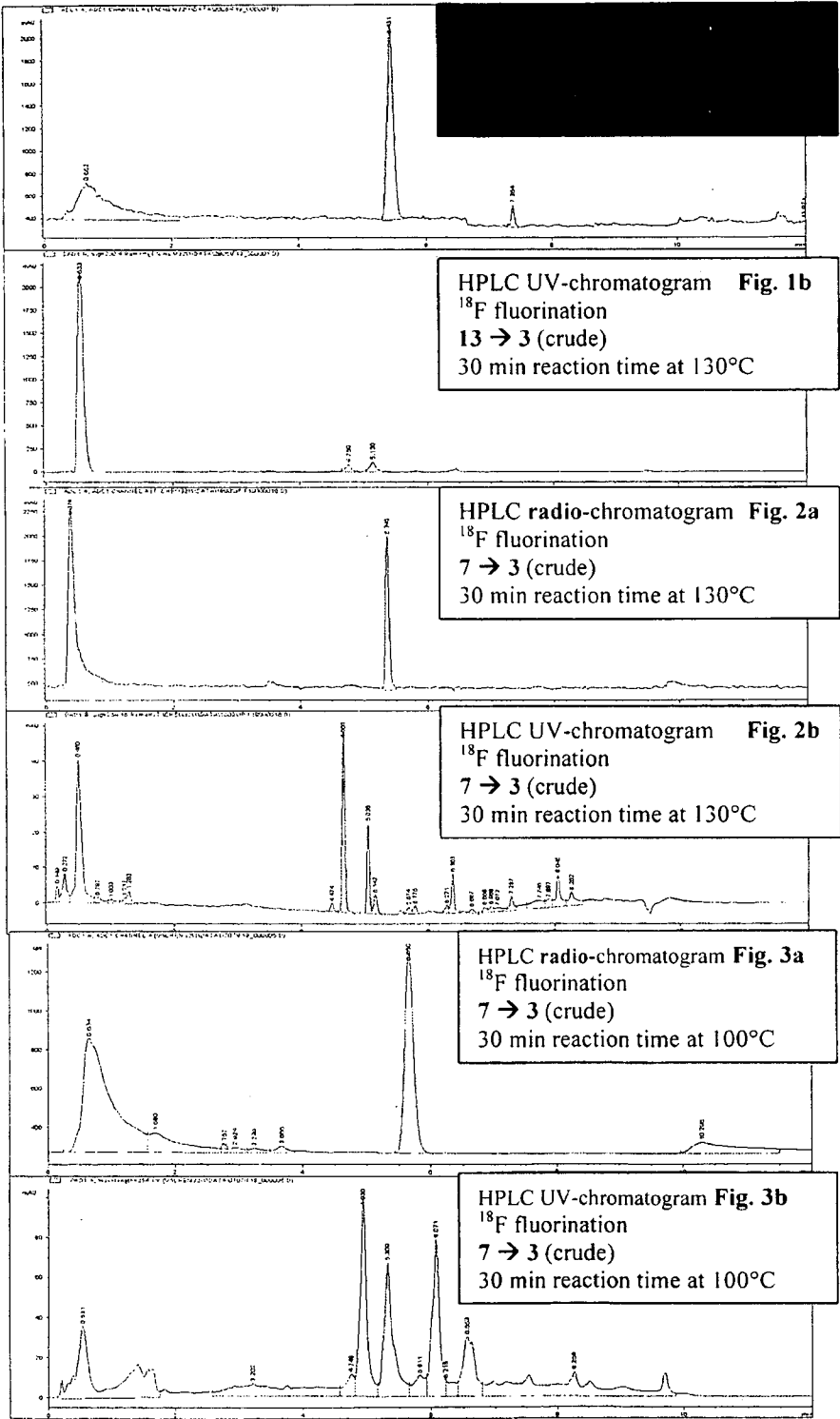
As depicted in scheme 7 a compound of formula I, e.g. compound **13**, can be radio-fluorinated to obtain the desired product **3** (see fig 1a). The reaction causes less non-radioactive by-products (see fig. 1b) compared to a reaction in which compound **7** is converted to **3** at any temperature (compare fig. 2b with 3b and 4b as example). Compound **7** as starting material shows surprisingly also an improved profile of by-products regarding radiofluorination by treatment with ^{18}F anion if the temperature is above 120°C (compare Fig 2b with 4b). If one compares the nucleophilic radiofluorination reaction of a compound of formula I with compound **7** it is obvious that radiofluorinations of compounds of formula I can be conducted at all temperatures (see e.g. fig. 5a and 5b). The radiofluorination reaction can be carried out, for example in a typical reaction vessel (e.g. Wheaton vial) which is known to someone skilled in the art, or in a microreactor. The reaction can be heated by typical methods, e.g. oil bath, heating block or microwave. Furthermore it can be useful to add acid to the crude product or to the reaction mixture after the radiofluorinations of compound **7** or of compounds of formula I towards compound **3** has been carried out. The treatment with acid can lead surprisingly to an improved profile of by-products.

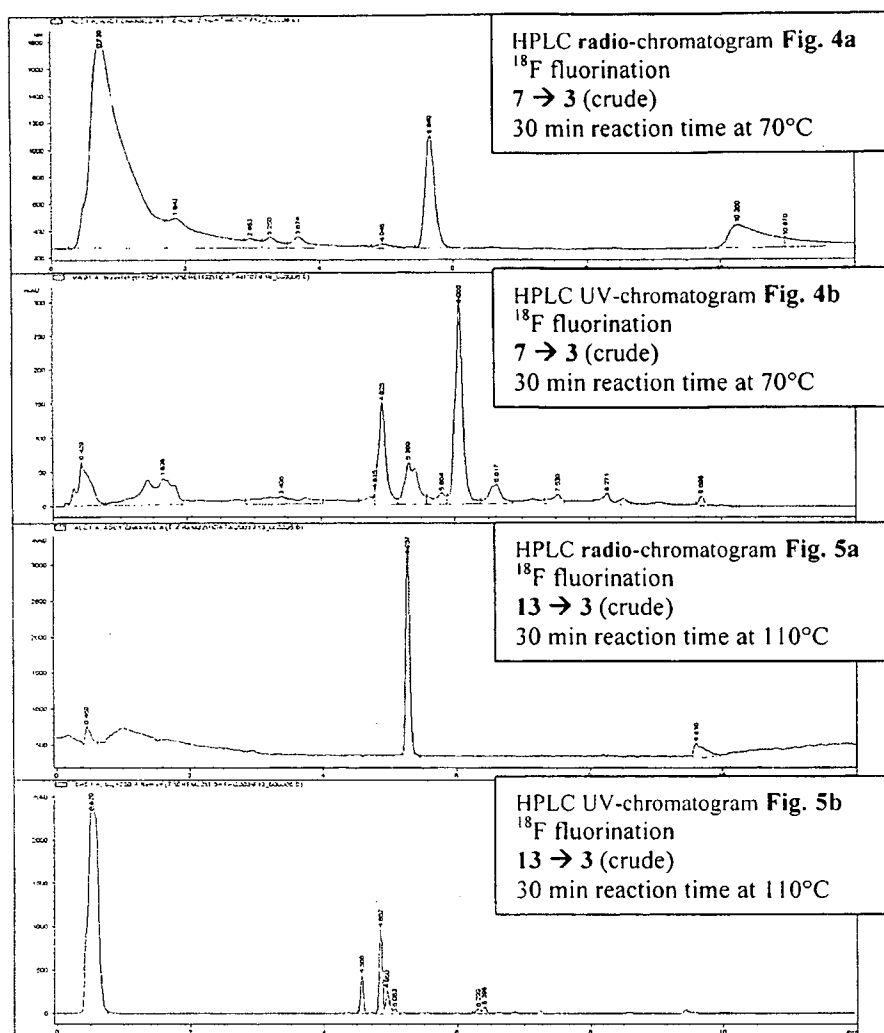
The radiofluorination reactions are carried out in dimethylformamide with potassium carbonate as base and "kryptofix" as crown-ether. But also other solvents can be used which are well known to experts. These possible conditions include, but are not limited to: dimethylsulfoxid and acetonitril as solvent and tetraalkyl ammonium and tertraalkyl

phosphonium carbonate as base. Water and/or alcohol can be involved in such a reaction as co-solvent. The radiofluorination reactions are conducted for one to 60 minutes. Preferred reaction times are five to 50 minutes. Further preferred reaction times are 10 to 40 min.



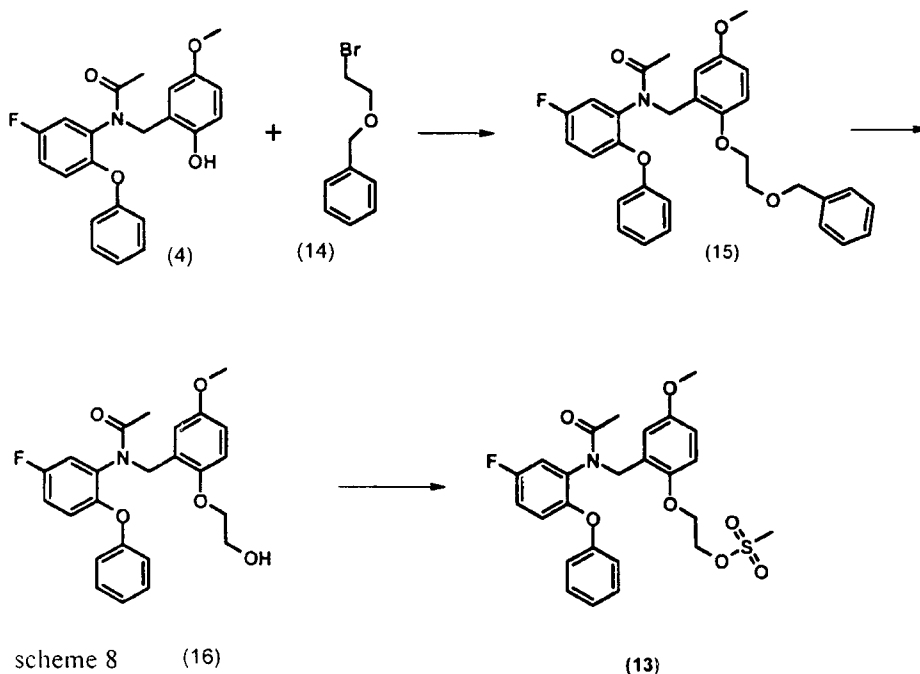
34





Scheme 8 depicts an example of a synthetic route for forming a compound of formula I via a compound of formula II:

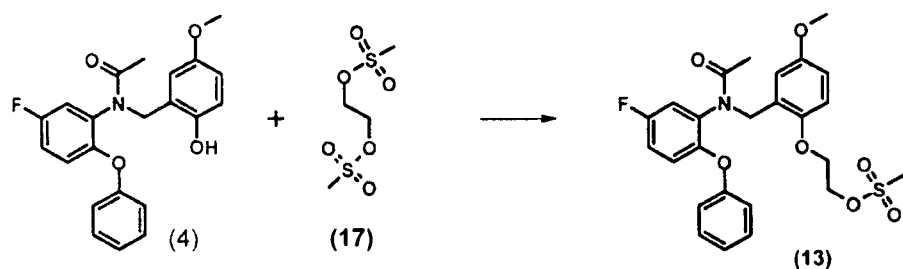
36



Compound 4 (J. Med. Chem.; 47; 9; (2004); 2228 – 2235) can be alkylated by use of e.g. benzyl protected bromoethanol (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; (2005); 4989 – 4993), potassium carbonate and sodium iodide in dimethylformamide to obtain ether 15. But also other bases, including but not limited to caesium or sodium carbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium hydroxide, tetra-alkyl hydroxide, sodium hydride and other solvents, including but not limited to acetone, tetrahydrofuran, eventually mixed with water, are possible. Compound 15 is deprotected by heterogeneous catalysis and hydrogen. Suited reaction conditions are e.g. palladium on carbon and isopropanol. Other possible reagents and solvents for this kind of reaction of deprotection are known to experts and listed in T. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley & Sons, 1999. The resulting alcohol 13 is then converted to compound 16 by use of e.g. mesylchloride, triethylamine and dichloromethane. Other possible solvents and bases including but not limited to, are dichloroethane, ethers, ethyl acetate, diisopropyl ethyl amine, DABCO ect.

Scheme 9 depicts another example of a synthetic route for forming a compound of Formula I.

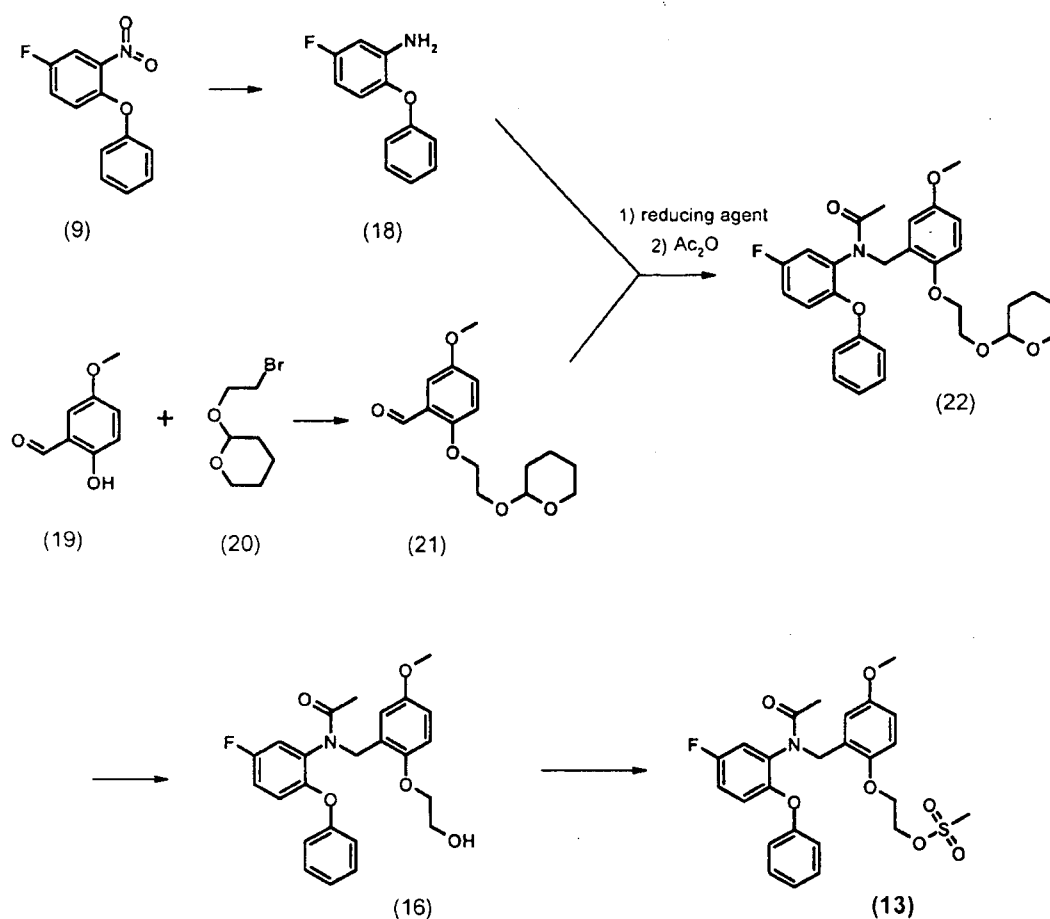
5X



scheme 9

Phenol 4 can be alkylated by use of 1,2-bis-methanesulfonyloxy-ethane (J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300 – 4315), potassium carbonate and sodium iodide in dimethylformamide to obtain mesylate 13. But also other bases, including but not limited to caesium or sodium carbonate, sodium hydroxid, potassium hydroxid, lithium hydroxid, tetraalkyl hydroxid, sodium hydrid and other solvents, including but not limited to acetone, tetrahydrofuran, eventually mixed with water, are possible.

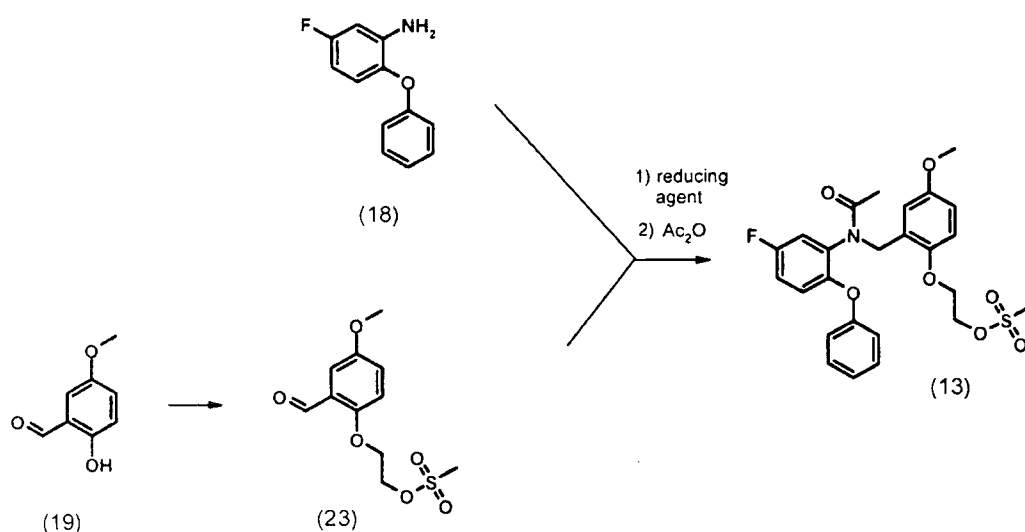
Scheme 10 depicts another example of a synthetic route for reductively N-alkylation forming a compound of Formula I via a compound of formula III:



scheme 10

Nitro-compound **9** is reduced to the corresponding aniline **18**. A possible reducing agent for this reaction is hydrogen with palladium on carbon. Aniline **18** is converted in a reductive amination reaction with tris-acetoxy sodium borohydride in dichloromethane and aldehyde **21** and subsequent acetylation with acetic acid anhydride to obtain the acetylated secondary aniline **22**. Other useful reducing agents are well-known to experts: e.g. sodium cyano borohydride in methanol or hydrogen and heterogeneous catalysts (e.g. palladium on carbon (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; 2005; 4989 – 4993) or platinum oxide), dibutyl tin chloride and phenyl silane (Org. Lett.; 25; 2005; 5653 – 5656). Deprotection of the tetrahydropyranyl ether **22** under acidic conditions with tosyl acid in methanol resulted in alcohol **16**. The subsequent mesylation towards compound **13** has already been described in scheme 8.

Scheme 11 depicts another synthetic route for forming a compound of Formula I via the reductive N-alkylation of a compound of formula III and an aldehyde of formula V.

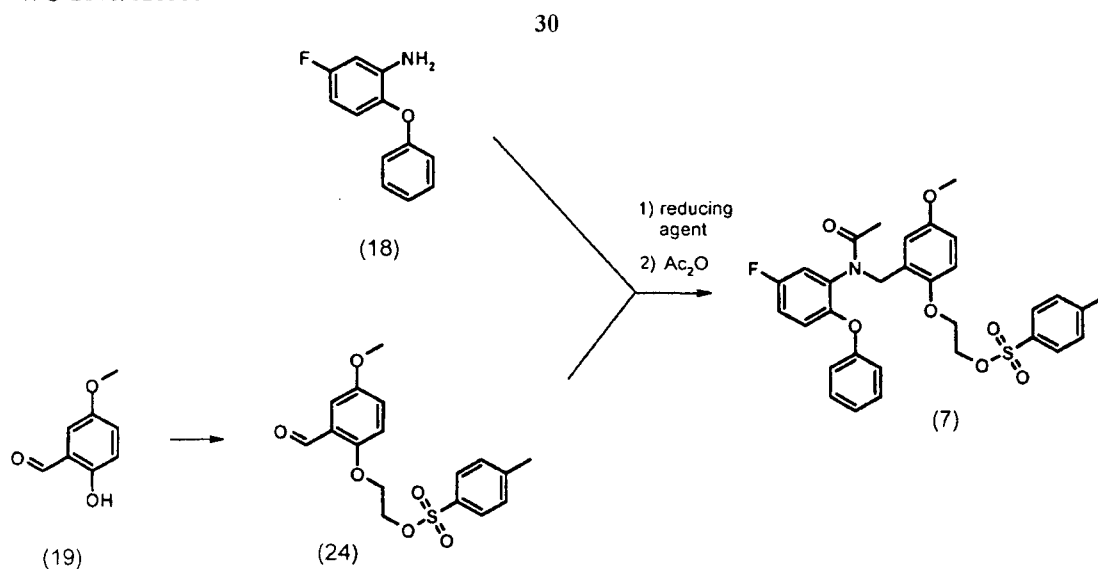


scheme 11

Aniline 18 (comp. formula V) can be converted in a reductive amination reaction with tris-acetoxy sodium borohydrid and acetic acid in dichloromethane and aldehyde 23 and subsequent acetylation, e.g. with acetic acid anhydride, to obtain the acetylated secondary aniline 13. Other useful reducing agents are well-known to experts: e.g. sodium cyano borohydrid in methanol or hydrogen and heterogenous catalysts (e.g. palladium on carbon (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; (2005); 4989 – 4993) or platinum oxide), dibutyl tin chloride and phenyl silane (Org. Lett.; 25; (2005); 5653 – 5656). Aldehyde 23 is prepared in an alkylation reaction with commercially available phenol 19 and 1,2-bis-methanesulfonyloxy-ethane (J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300 – 4315) by use of potassium carbonate and in dimethylformamide. But also other bases, including but not limited to caesium or sodium carbonate, sodium hydroxid, potassium hydroxid, lithium hydroxid, tetraalkyl hydroxid, sodium hydrid and other solvents, including but not limited to acetone, tetrahydrofuran, eventually mixed with water, are possible.

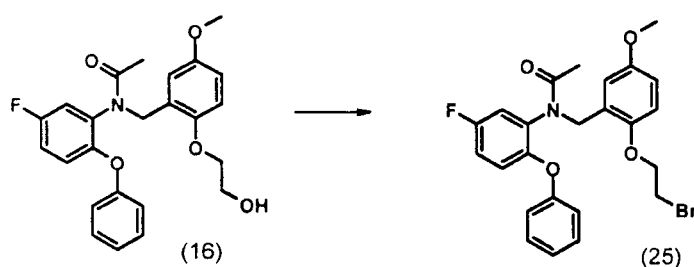
Scheme 12 depicts a very similar synthetic route for forming compound 7 via the reductive N-alkylation of a compound of formula III and an aldehyde of formula V.

20



scheme 12

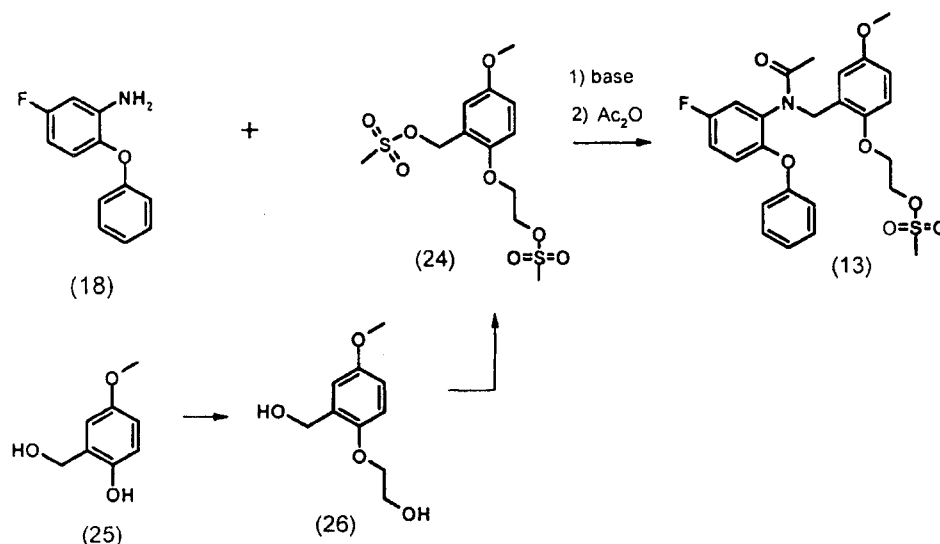
Scheme 13 depicts another synthetic route for forming a compound of formula I from a compound of formula II whereas bromide **25** is suited as precursor (starting material) for the nucleophilic ^{18}F -radiofluorination reaction towards compound **3**.



scheme 13

Alcohol **16** is converted to the corresponding bromide **25** by methods which are well known to experts. For example alcohol **16** is treated with triphenylphosphine and tetrabromomethane in dichloromethane to obtain bromide **25**.

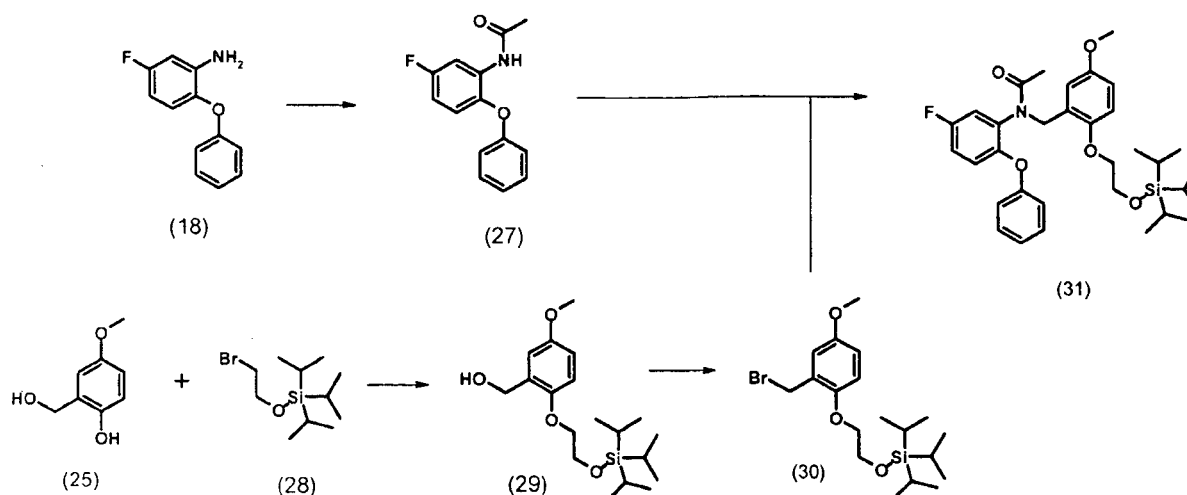
Scheme 14 depicts an example for a synthetic route for forming a compound of formula I or II by use of a compound of formula V and an electrophile of formula VI and subsequent *N*-acetylation.



scheme 14

Aniline **18** is alkylated by bis-mesylate **24**. The alkylation is highly selective due to the more activated benzylic leaving group. Subsequent N-acetylation with acetic acid anhydride or by other acetylating agents which are well-known to experts resulted in compound **13**. Bis-mesylate **24** is the product of the mesylation reaction of bis-alcohol **26** by typical methods which are well-known to experts. Bis-alcohol (**26**) can be prepared from phenol **25** (Rarechem) with 2-chloro-ethanol or another 2-substituted ethanol derivative with a leaving group in 2-position (e.g. 2-bromo-ethanol; comp. Farmaco Ed. Sci.; 14; (**1959**); 159, 170 and Tetrahedron; 59; 29; **2003**; 5457 – 5468).

Scheme 15 depicts an example for the synthetic route for forming a compound of formula I and II by use of a compound of formula VIII and an electrophile of formula VI.



scheme 15

Compound **18** is acetylated by standard methods using acetanhydride and pyridine. The phenol functionality of compound **25** is alkylated with bromide **28** (J. Med. Chem.; 47; 25; 2004; 6124 – 6127) using caesium carbonate as base and DMF as solvent. But also other base/solvent combinations are possible including, but not limited to potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydride, tetrahydrofuran and acetonitril. The benzylic alcohol **29** is brominated in an “Appel reaction” to compound **30** with tetra-bromo methane and triphenylphosphine in tetrahydrofuran. Amide **27** is deprotonated with sodium hydride in THF and substituted with bromide **30** to obtain compound **31**. The silyl ether **31** can be deprotected towards compound **16** (scheme 8) using either acid or fluoride anions in e.g. tetrahydrofuran (e.g. analogous to J. Am. Chem. Soc.; 128; 13; 2006; 4356 - 4364.)”

Experimental Part

“General procedure A (alkylation of phenol derivatives with O-protected 2-bromo ethanol):

To a solution of phenol derivative (30 mmol) in 60 ml dry DMF was added 35 mmol caesium carbonate at 0°C. The reaction mixture was stirred for 30 min. 35 mmol O-protected 2-bromo-ethanol is dissolved in 10 ml DMF is added dropwisly. The reaction mixture is stirred for 10-16 hours at room temperature. The solvent is evaporated and the residue is diluted with ethyl acetate and water. The organic phase is separated. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried with magnesium sulphate and were evaporated. The residue was purified by silica chromatography using ethylacetate/hexane solvent mixtures as gradient.

43

General procedure B (Appel reaction of benzylic alcohol derivatives towards corresponding bromides):

To a cooled 0 °C solution of benzylic alcohol derivative (20 mmol), PPh₃ (30 mmol), and CH₂Cl₂ (500 mL) was added CBr₄ (30 mmol) portionwise. The ice bath was removed and the solution stirred overnight. Silica gel was added to the mixture and the solvent removed in vacuo. Flash chromatography (EtOAc/hexanes) afforded the benzyl bromide derivative.

General procedure C (Alkylation of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide):

To a suspension of 12 mmol sodium hydride in 20 ml dry THF 10 mmol N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide which is dissolved in 5 ml dry THF and were added dropwisely at 0°C. The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. 12 mmol bromide were dissolved in 5 ml dry tetrahydrofuran and were added to the reaction mixture dropwisely at 0°C. The reaction mixture was refluxed for 4 hours. The mixture is cooled to room temperature and poured onto a vigorously stirred diethyl ether-water mixture. The organic phase is separated. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, dried with magnesium sulphate and are evaporated. The residue is purified by silica chromatography using ethyl acetate/hexane solvent mixtures as gradient.

General procedure D (acidic deprotection of acid sensitive hydroxyl protecting groups):

To a solution of 3 mmol hydroxyl-protected compound in 5 ml dioxane is added 3 ml of a 4N HCl solution in dioxane (Aldrich) dropwisely at 0°C. The reaction mixture is stirred at 40°C for 6 hours. Diethyl ether and saturated sodium hydrogen carbonate solution is added at 0°C. The two-phase mixture is stirred vigorously for 20 min. The organic phase is separated. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with brine, dried with magnesium sulphate and are evaporated. The residue is purified by silica chromatography using ethyl acetate/hexane solvent mixtures as gradient.

Example 1

a) Synthesis of 5-Methoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-benzaldehyde (1a)

To a vigorously stirred solution of 15,2 g (100 mmol) 2-hydroxy-5-methoxy-benzaldehyde and 42.4 g (130 mmol) caesium carbonate in 350 ml DMF at 0°C was added 26.1 g (125 mmol) 2-(2-Bromo-ethoxy)-tetrahydro-pyran (J. Org. Chem.; 50; 22; (1985); 4238-4245) in 50 ml DMF dropwisely. The reaction mixture was stirred vigorously at 70°C for 6h. The

solvent was evaporated. 200 ml water and 200 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulphate and evaporated. The crude product was purified by silica column chromatography (ethylacetate : hexane 1:3). The desired product **1a** was obtained in 81% yield (22.7g, 81 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 281 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 64.27% H 5.34%

Determined: C 64.25% H 5.35%

b) Synthesis of 5-fluoro-2-phenoxy-phenylamine (**1b**)

The atmosphere over a stirred solution of 11,6 g (50 mmol) 4-fluoro-2-nitro-1-phenoxy-benzene and catalytic amount of palladium on carbon in 150 ml iso-propanol at 20°C was saturated with hydrogen. The reaction mixture was stirred vigorously at 25°C for 8h. The reaction mixture was filtered over celite. The filtrate was evaporated. 200 ml water and 200 ml dichloromethane were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml dichloromethane each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product **1b** was used without purification. The desired crude product **1b** was obtained in 94% yield (9.54 g, 47 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 204 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 70.93% H 4.96% F 9.35% N 6.89%

Determined: C 71.00% H 4.92% F 9.33% N 6.87%

c) Synthesis of (5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethoxy]-benzyl}-amine (**1c**)

To stirred solution of 9.1 g (45 mmol) **1b**, 12.6 g (45 mmol) **1a** and one drop of glacial acid in 60 ml dichloroethane (pH = 5) were added 14.8 g (70 mmol) sodium tris-acetoxy hydro borane. The reaction mixture was stirred over night and diluted with 5 ml water. The pH value was adjusted with aqueous sodium hydroxyd solution to pH = 8-9. The mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The desired crude product **1c** was obtained in

US

66% yield (13.9 g, 29.7 mmol) as yellow oil. The crude product **1c** was used without further purification.

MS-ESI: 468 ($M^+ + 1$, 89).

d) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-{5-methoxy-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yl-oxy)-ethoxy]-benzyl}-acetamide (1d)

To a solution of 5.0 g (10.7 mmol) crude **1c** in 50 ml ml pyridine was added 4.37 g (42.8 mmol) acetic acid anhydride. The reaction mixture was stirred over night and poured into ice-cold ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:8 $\rightarrow$ 1:4). The desired product **1d** was obtained in 84% yield (4.5 g, 8.9 mmol).

MS-ESI: 510 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 68.36% H 6.33% F 3.73% N 2.75%

Determined: C 68.34% H 6.34% F 3.71% N 2.74%

e) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-hydroxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (1e)

To a solution of 1.53 g (3.0 mmol) **1d** in 15 ml methanol was added a catalytic amount of tosyl acid. The reaction mixture was stirred for 4h at 25°C. The reaction mixture was poured in ice-cold ethyl acetate. The solution was washed twice with ice-cold diluted aqueous sodium hydrogen carbonate solution and brine and dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:4 $\rightarrow$ 1:2). The desired product **1e** was obtained in 71% yield (0.91 g, 2.13 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 67.75% H 5.69% F 4.47% N 3.29%

Determined: C 67.72% H 5.71% F 4.46% N 3.28%

f) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-mesyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (1f)

yb

To a solution of 300 mg (0.71 mmol) **1e** and 139 mg (1.06 mmol) diisopropyl ethyl amine in 5 ml dichloromethane was added 97 mg (0.85 mmol) mesyl chloride in 0.5 ml dichloromethane drop wisely at -10°C. The stirred reaction mixture was warmed over a period of 4h to room temperature and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, water and brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:6 → 1:2). The desired product **1f** was obtained in 88% yield (346 mg, 0.62 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 559 ($M^+ + 1$, 60).

Elementary analysis: C 59.63% H 5.20% F 3.77% N 2.78%

Determined: C 59.62% H 5.20% F 3.78% N 2.77%

g) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-(2-[¹⁸F]fluoro-ethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (1g)

To a Wheaton vial (5ml) charged with 2.5 mg Kryptofix 222 in 0.75 ml acetonitrile and 0.5 mg potassium carbonate and the fluorine containing water (2.2 GBq, 250µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) is added and evaporated as before. This step is repeated again. A solution of **1g** (2mg) in 0.705 ml anhydrous DMF is added. After heating at 130°C for 30 min. The crude reaction mixture is analyzed using an analytical HPLC: ACE3-C18 50mm*4,6mm; solvent: 5%acetonitril – 95%acetonitril in water in 7 min., flow: 2ml/min. The F-18 labeled product **1g** is confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC. The crude product (160 MBq) was purified by preparative HPLC column: ACE5-C18-HL 250mm*10mm; solvent 62% acetonitril-38% water, isocratic 20 min., flow: 3ml/min. The desired product **1g** was obtained (45 MBq) as reconfirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC.

Example 2

a) Synthesis of 2-(2-Benzoyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzaldehyde (2a)

To a vigorously stirred solution of 15,2 g (100 mmol) 2-hydroxy-5-methoxy-benzaldehyde and 42.4 g (130 mmol) caesium carbonate in 350 ml DMF at 0°C was added 26.9 g (125 mmol) (2-Bromo-ethoxymethyl)-benzene (Adrich) in 50 ml DMF dropwisely. The reaction

mixture was stirred vigorously at 70°C for 6h. The solvent was evaporated. 200 ml water and 200 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulphate and evaporated. The crude product was purified by silica column chromatography (gradient ethylacetate : hexane 1:3 → 1:2). The desired product **2a** was obtained in 86% yield (24.6 g, 86 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 287 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 71.31% H 6.34%

Determined: C 71.29% H 6.35%

b) Synthesis of [2-(2-benzyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)-amine (2b)

To stirred solution of 4.6 g (23 mmol) **1b**, 6.3 g (23 mmol) **2a** and one drop of glacial acid in 35 ml dichloroethane (pH = 5) were added 7.4 g (35 mmol) sodium tris-acetoxy hydro borane. The reaction mixture was stirred over night and diluted with 3 ml water. The pH value was adjusted with aqueous sodium hydroxyd solution to pH = 8-9. The mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The desired crude product **2b** was obtained in 78% yield (8.5 g, 17.9 mmol) as yellow oil. The crude product **2b** was used without further purification.

MS-ESI: 475 ($M^+ + 1$, 81).

c) Synthesis of N-[2-(2-benzyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-N-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide (2c)

To a solution of 5.08 g (10.7 mmol) crude **2b** in 50 ml ml pyridine was added 4.37 g (42.8 mmol) acetic acid anhydride. The reaction mixture was stirred over night and poured into ice-cold ethyl acetate. The organic phase was washed with water, diluted aqueous sodium hydrogen sulfate, water and brine and were dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:8 → 1:4). The desired product **2c** was obtained in 79% yield (4.36 g, 8.45 mmol).

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

Elementary analysis: C 72.22% H 5.86% F 3.68% N 2.72%

Determined: C 72.20% H 5.87% F 3.67% N 2.71%

d) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyl)-acetamide (2d)

The atmosphere over a stirred solution of 2.58 g (5 mmol) 4-fluoro-2-nitro-1-phenoxy-benzene with 5-methoxy-2-hydroxy-1-tosyloxy-phenyl and catalytic amount of palladium on carbon in 35 ml iso-propanol at 20°C was saturated with hydrogen. The reaction mixture was stirred vigorously at 25°C for 7h. The reaction mixture was filtered over celite. The solvent of the filtrate was evaporated. 10 ml water and 10 ml dichloromethane were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 10 ml dichloromethane each. The combined organic phases were washed with 10 ml water and 10 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product **2d** was used without purification. The desired crude product **2d** was obtained in 89% yield (1.7 g, 4.45 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 382 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 69.28% H 5.29% F 4.98% N 3.67%

Determined: C 69.25% H 5.30% F 4.97% N 3.66%

Example 3

a) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-[2-(2-mesyloxy-ethoxy)-5-methoxybenzyl]acetamide (3a) corresponding to compound 4c or 13

To a vigorously stirred solution of 38.1 g (100 mmol) N-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyl)-acetamide (Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423) and 42.4 g (130 mmol) caesium carbonate in 350 ml DMF at 0°C was added 27.3 g (125 mmol) 1,2-bis-methanesulfonyloxy-ethane ((J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300 – 4315)) in 50 ml DMF dropwisely. The reaction mixture was stirred vigorously at 70°C for 6,5 h. The solvent was evaporated. 200 ml water and 200 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by silica

column chromatography (gradient ethylacetate : hexane 1:6 → 1:2). The desired product **3a** was obtained in 85% yield (42.8 g, 85 mmol) as yellow oil. u9

MS-ESI: 505 ($M^+ + 1$, 78).

Elementary analysis: C 59.63% H 5.20% F 3.77% N 2.78%

Determined: C 59.62% H 5.21% F 3.76% N 2.78%

Example 4

a) Synthesis of 5-methoxy-2-(2-mesyloxyethoxy)-benzaldehyd (**4a**)

To a vigorously stirred solution of 15,2 g (100 mmol) 2-hydroxy-5-methoxy-benzaldehyde and 42.4 g (130 mmol) caesium carbonate in 350 ml DMF at 0°C was added 27,3 g (125 mmol) 1,2-bis-methanesulfonyloxy-ethane ((J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300 – 4315) in 50 ml DMF dropwisely. The reaction mixture was stirred vigorously at 70°C for 5h. The solvent was evaporated. 200 ml water and 200 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by silica column chromatography (gradient ethylacetate : hexane 1:6, ethyl acetate → 1:2). The desired product **4a** was obtained in 78% yield (21.4 g, 78 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 275 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 48.17% H 5.14%

Determined: C 48.19% H 5.15%

b) Synthesis of (5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-{5-methoxy-2-[2-(mesyloxy)-ethoxy]-benzyl}-amine (**4b**)

To stirred solution of 9.1 g (45 mmol) **1b**, 12.3 g (45 mmol) **4a** and one drop of glacial acid in 60 ml dichloroethane (pH = 5) were added 14.8 g (70 mmol) sodium tris-acetoxy hydro borane. The reaction mixture was stirred over night and diluted with 5 ml water. The pH value was adjusted with aqueous sodium hydroxyd solution to pH = 8-9. The mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The desired crude product **4b** was obtained in

62% yield (12.9 g, 27.9 mmol) as yellow oil. The crude product **4b** was used without further purification.

MS-ESI: 463 ($M^+ + 1$, 65).

c) N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-mesyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (4c) corresponding to compound 3a or 13

To a solution of 4.94 g (10.7 mmol) crude **4b** in 50 ml ml pyridine was added 4.37 g (42.8 mmol) acetic acid anhydride. The reaction mixture was stirred over night and poured into ice-cold ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:8 $\rightarrow$ 1:4). The desired product **4c** was obtained in 80% yield (4.3 g, 8.56 mmol).

MS-ESI: 504 ($M^+ + 1$, 78).

Elementary analysis: C 59.63% H 5.20% F 3.77% N 2.78%

Determined: C 59.61% H 5.19% F 3.79% N 2.77%

Example 5

a) Synthesis of 5-methoxy-2-(2-tosyloxy-ethoxy)-benzaldehyd (5a)

To a vigorously stirred solution of 15,2 g (100 mmol) 2-hydroxy-5-methoxy-benzaldehyde and 42.4 g (130 mmol) caesium carbonate in 350 ml DMF at 0°C was added 46.3 g (125 mmol) ethylene glycol bis-toluene sulfonate (Aldrich) in 50 ml DMF dropwisely. The reaction mixture was stirred vigorously at 70°C for 5h. The solvent was evaporated. 200 ml water and 200 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 100 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by silica column chromatography (gradient ethylacetate : hexane 1:6, ethyl acetate $\rightarrow$ 1:2). The desired product **5a** was obtained in 75% yield (26.3 g, 75 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 351 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 58.27% H 5.18%

Determined: C 58.27% H 5.17%

Sl

b) Synthesis of (5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-{5-methoxy-2-[2-(tosyloxy-)-ethoxy]-benzyl}-amine (5b)

To stirred solution of 9.1 g (45 mmol) **1b**, 15.8 g (45 mmol) **5a** and one drop of glacial acid in 60 ml dichloroethane (pH = 5) were added 14.8 g (70 mmol) sodium tris-acetoxy hydro borane. The reaction mixture was stirred over night and diluted with 5 ml water. The pH value was adjusted with aqueous sodium hydroxyd solution to pH = 8-9. The mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The desired crude product **5b** was obtained in 71% yield (17.2 g, 32.0 mmol) as yellow oil. The crude product **5b** was used without further purification.

MS-ESI: 539 ($M^+ + 1$, 64).

c) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-tosyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (5c)

To a solution of 5.75 g (10.7 mmol) crude **5b** in 50 ml pyridine was added 4.37 g (42.8 mmol) acetic acid anhydride. The reaction mixture was stirred over night and poured into ice-cold ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:8 → 1:4). The desired product **5c** was obtained in 74.5% yield (4.62 g, 7.97 mmol).

MS-ESI: 581 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 64.24% H 5.22% F 3.28% N 2.42%

Determined: C 64.22% H 5.23% F 3.26% N 2.41%

Example 6

a) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-bromo-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (6a)

To a stirred solution of 1.69 g (5.1 mmol) CBr_4 and 2.89 g (11 mmol) PPh_3 in dry dichloromethane (35 mL) 2.04 g (4.8 mmol) (**1e**) was added at 0°C. The reaction mixture was

allowed to warm to room temperature and stirred overnight, then diluted with ether and filtered through sintered funnel. The filtrate was concentrated and the residue was purified by silica column chromatography (gradient hexane-ethyl acetate 6:1 → 2:1). The desired product **6a** was obtained in 64% yield (1.37 g, 3.07 mmol).

MS-ESI: 446 ($M^{Br^{79}+} + 1$, 100).

Elementary analysis: C 59.21% H 4.74% F 4.26% N 3.14%

Determined: C 59.20% H 4.74% F 4.25% N 3.13%

Example 7

a) Synthesis of 2-(2-hydroxymethyl-4-methoxy-phenoxy)-ethanol

To a stirred solution of 7.7g (50 mmol) 2-hydroxymethyl-4-methoxy-phenol (Rarechem) and 4.0 g (100 mmol) sodium hydroxyd in 300 ml ethanol and 150 ml water 5.6 g (70 mmol) 2-chloro ethanol were added at 0°C. The reaction mixture was stirred vigorously over night at 70°C. The reaction mixture was cooled to 0°C and neutralized by use of 3N HCl to pH =7. The volume of the mixture was reduced to a fifth of the volume. Dichloromethane was added to the residue. The mixture was filtered and the filtrate was diluted with 150 ml water and 150 ml dichloromethane. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 200 ml dichloromethane. The combined organic phases were washed with 50 ml water and 50 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by silica column chromatography (gradient hexane : ethyl acetate 1:1 → hexane : ethyl acetate : methanol 1:10:0.1). The desired product **7a** was obtained in 65% yield (6.44 g; 32.5 mmol).

MS-ESI: 199 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 60.59% H 7.12%

Determined: C 64.22% H 5.23%

b) Synthesis of methanesulfonic acid 2-(2-methanesulfonyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl ester

To a solution of 6.41 g (32.3 mmol) **7a** and 13.9 g (106 mmol) diisopropyl ethyl amine in 25 ml dichloromethane was added 9.7 g (85 mmol) mesyl chloride in 5 ml dichloromethane drop wisely at -10°C. The stirred reaction mixture was warmed over a period of 4h to room

temperature and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution, water and brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:4 → 1:1). The desired product **7b** was obtained in 72% yield (8.25 g, 23.3 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 355 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 40.67% H 5.12%

Determined: C 40.70% H 5.13%

c) Synthesis of N-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[2-(2-mesyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-acetamide (7c)

To a solution of 1.01 g (5 mmol) **1b** and 4.24 g (13.0 mmol) caesium carbonate in 50 ml DMF at 0°C was added 531 mg (1.5 mmol) **7b** in 2 ml DMF dropwisely. The reaction mixture was stirred vigorously at 70°C for 5h. The solvent was evaporated. 50 ml water and 50 ml ethyl acetate were added. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with 50 ml ethyl acetate each. The combined organic phases were washed with 10 ml water and 10 ml brine. The organic phase was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product diluted in 5 ml pyridine. 2.17 g (21.0 mmol) acetic acid anhydride were added. The reaction mixture was stirred over night and poured into ice-cold ethyl acetate. The organic phase was washed with water and brine and were dried with magnesium sulfate. The crude product was purified by silica column chromatography (ethyl acetate : hexane gradient 1:8 → 1:4). The desired product **7c** was obtained in 72% yield (543 mg, 1.08 mmol) as yellow oil.

MS-ESI: 504 ($M^+ + 1$, 89).

Elementary analysis: C 59.63% H 5.20% F 3.77% N 2.78%

Determined: C 59.61% H 5.21% F 3.77% N 2.78%

Example 8

a) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-(2-[^{18}F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide (8a) via compound 7.

To a Wheaton vial (5ml) charged with 2.5 mg Kryptofix 222 in 0.75 ml acetonitrile and 0.5 mg potassium carbonate and the fluorine containing water (2.5 GBq, 250µl) was added. The

solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) is added and evaporated as before. This step is repeated again. A solution of 7 (2mg) in 0.705 ml anhydrous DMF is added. After heating at 130°C for 30 min. The crude reaction mixture is analyzed using an analytical HPLC: ACE3-C18 50mm*4,6mm; solvent: 5%acetonitril – 95%acetonitril in water in 7 min., flow: 2ml/min. The F-18 labeled product **1g** is confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC. The crude product (221 MBq) was purified by preparative HPLC column: ACE5-C18-HL 250mm*10mm; solvent 62% acetonitril-38% water, isocratic 20 min., flow: 3ml/min. The desired product **1g** was obtained (55 MBq) as reconfirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the analytical HPLC.

Example 9

a) Synthesis of 5-Methoxy-2-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-phenyl]-methanol

The general procedure A was applied to (2-Bromo-ethoxy)-triisopropyl-silane (J. Med. Chem.; 47; 25; 2004; 6124 – 6127) and 2-hydroxymethyl-4-methoxy-phenol (Aldrich). The desired compound **9a** was obtained in 87% yield.

MS-ESI: 355 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 64.36% H 9.67%

Determined: C 64.38% H 9.68%

b) Synthesis of [2-(2-Bromomethyl-4-methoxy-phenoxy)-ethoxy]-triisopropyl-silane (9b)

The general procedure B was applied to **9a**. The desired compound **9b** was obtained in 73% yield (14.6 mmol; 6,07g).

MS-ESI: 418 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 54.67% H 7.97%

Determined: C 54.68% H 7.96%

c) Synthesis of N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-[5-methoxy-2-(2-triisopropylsilanyloxy-ethoxy)-benzyl]-acetamide (9c)

The general procedure C was applied to N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide and **9b**. The desired compound **9c** was obtained in 56% yield (3,27 g; 5,61 mmol).



MS-ESI: 583 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 68.13% H 7.62%

Determined: C 68.14% H 7.63%

d) Synthesis of **1e** from **9c**

The general procedure D was applied to **9c**. The desired compound **1e** was obtained in 89% yield (2.67 mmol, 1,14 g).

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 67.75% H 5.69% N 3.29%

Determined: C 67.74% H 5.70% N 3.29%

Example 10

a) Synthesis of 2-(2-Allyloxy-ethoxy)-5-methoxy-phenyl]-methanol (**10a**).

The general procedure A was applied to 3-(2-Bromo-ethoxy)-propene (Chem. Soc. Jpn.; 55; 5; 1982; 1498-1503) and 2-hydroxymethyl-4-methoxy-phenol (Aldrich). The desired compound **10a** was obtained in 75% yield (22.5 mmol; 5,4 g).

MS-ESI: 239 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 65.53% H 7.61%

Determined: C 65.54% H 7.60%

b) Synthesis of 1-(2-Allyloxy-ethoxy)-2-bromomethyl-4-methoxy-benzene (**10b**).

The general procedure B was applied to **10a**. The desired compound **10b** was obtained in 67% yield (13.4 mmol; 4,03 g).

MS-ESI: 301/303 ($M^+ + 1$, 80).

Elementary analysis: C 51.84% H 5.69%

Determined: C 51.83% H 5.70%

56

c) Synthesis of N-[2-(2-Allyloxy-ethoxy)-5-methoxy-benzyl]-N-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide (10c)

The general procedure C was applied to N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-acetamide and **10b**. The desired product **10c** was obtained in 49% yield (4.9 mmol; 2,28 g).

MS-ESI: 467 ($M^+ + 1$, 80).

Elementary analysis: C 69.66% H 6.06%

Determined: C 69.64% H 6.07%

d) Synthesis of 1e from 10c (10d)

According to slightly modified protocol from Syn. Lett. (2003), 1061-1063 a solution of 2 mmol (932 mg) **10c** and 4 mmol N,N-dimethyl barbituric acid in 10 ml tetrahydrofuran was added 0,04 mmol tetrakis(triphenylphosphin)palladium. The reaction mixture was refluxed over night. Diethyl ether and saturated sodium hydrogen carbonate solution was added at 0°C. The two-phase mixture was stirred vigorously for 20 min. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried with magnesium sulphate and were evaporated. The residue was purified by silica chromatography using ethyl acetate/hexane solvent mixtures as gradient. The desired compound **1e** was obtained in 84% yield (710 mg, 1,68 mmol).

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 67.75% H 5.69% N 3.29%

Determined: C 67.72% H 5.71% N 3.28%

e) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonic acid 2-(2-{[acetyl-(5-fluoro-2-phenoxy-phenyl)amino]-methyl}-4-methoxy-phenoxy)-ethyl ester (10e)

To a solution of 426 mg (1 mmol) and 400 mg (5 mmol) pyridine in 6 ml dry dichloromethane was added dropwisely 423 mg (1,5 mmol) trifluorosulphonic acid anhydride at -10°C. The reaction mixture was stirred for 6 h and poured onto a vigorously stirred diethyl ether-water mixture. The organic phase was separated. The aqueous phase was extracted three times with diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried with magnesium

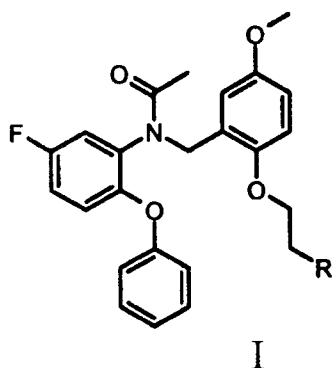
sulphate and were evaporated. The residue was purified by silica chromatography using ethyl acetate/hexane solvent mixtures as gradient. The desired compound **10e** was obtained in 77% yield (430 mg, 0.77 mmol).

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Elementary analysis: C 53.86% H 4.16% N 2.51%

Determined: C 53.88% H 4.17% N 2.51%

1. A compound of formula I :



wherein

R, at each occurrence, is independently selected from the group comprising

- a) -OS(O)₂-L
- b) chloro,
- c) bromo or
- d) iodo,

and wherein L is selected from the group comprising

- a) branched and unbranched alkyl
- b) perhalo alkyl
- c) aralkyl
- d) alkyl-phenyl
- e) (di- alkyl)-phenyl
- f) (tri- alkyl)-phenyl
- g) (alkoxy-phenyl)
- h) (nitro-phenyl)
- i) (halo-phenyl)
- j) naphthyl, and
- k) heteroaryl

with the proviso that L is not (*para*-methyl)-phenyl.

91

2. The compound according to claim 1, wherein R is

- a) -OS(O)₂-L
- b) bromo or
- c) chloro .

3. The compound according to any of claims 1-2, wherein

R is

- a) -OS(O)₂-L or
- b) bromo.

4. The compound according to any of the foregoing claims, wherein L is

- a) methyl
- b) trifluormethyl
- b) nonafluorobutyl
- c) (nitro-phenyl)
- d) (halo-phenyl)
- e) C₁-C₆ alkylphenyl or
- f) (2,4,6-C₁-C₆ trialkyl)phenyl,

with the proviso that L is not (*para*-methyl)-phenyl.

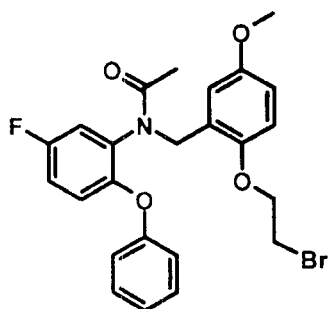
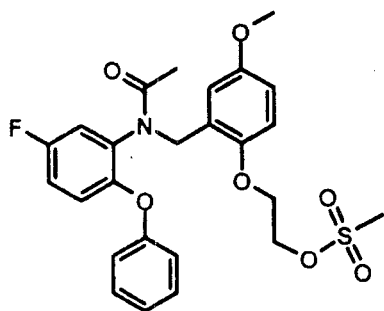
5. The compound according to claim 4, wherein

L is

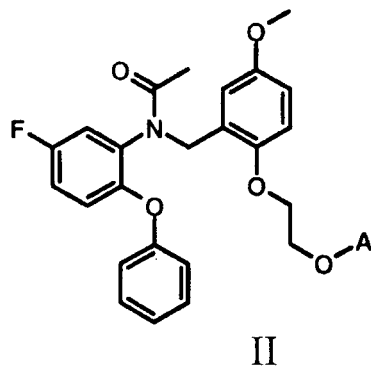
- a) methyl
- b) trifluormethyl or
- c) nonafluorobutyl

6. The compound according to any of the foregoing claims, represented by one of the following structures:

60



7. A compound of formula II:



wherein

A is selected from the group comprising:

- a) hydrogen
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) C(O)-Q
- e) C(O)O-E
- f) $-(\text{R}^2\text{-phenyl})$
- g) $-((\text{R}^2)_2\text{-phenyl})$

61

- h) tetrahydropyranyl
- i) (1-alkoxy)-alkyl
- j) (1-alkoxy)-cycloalkyl
- k) allyl and
- l) *tert*-butyl,

wherein G is selected from the group comprising

- a) phenyl
- b) alkoxy
- c) dimethoxyphenyl
- d) nitrophenyl
- e) halophenyl
- f) di-halophenyl
- g) cyanophenyl
- h) p-biphenyl
- i) acylaminophenyl
- j) triphenyl
- k) (methoxyphenyl)phenyl
- l) di(methoxyphenyl)phenyl
- m) α -naphtyldiphenyl, and
- n) hydrogen

and Q is selected from the group comprising

- a) hydrogen
- b) C₁-C₅ branched and unbranched alkyl
- c) halomethyl
- d) dihalomethyl
- e) trihalomethyl
- f) phenyl
- g) biphenyl
- h) triphenylmethoxymethyl and
- i) phenoxymethyl,

and E is selected from the group comprising

- a) lower branched and unbranched alkyl

62

- b) methoxymethyl
- c) vinyl
- d) allyl
- e) benzyl
- f) methoxyphenyl
- g) dimethoxyphenyl and
- h) nitrophenyl,

and wherein R¹ is selected from the group comprising:

- a) lower branched and unbranched alkyl,
- b) phenyl, and
- c) benzyl,

and wherein R² is selected from the group comprising:

- a) methoxy,
- b) nitro,
- c) halo, and
- d) cyano.

8. The compound according to claim 7, wherein A is selected from the group comprising

- a) hydrogen
- b) SiR¹₃
- c) CH₂-G
- d) tetrahydropyranyl
- e) allyl and
- f) *tert*-butyl.

9. The compound according to claim 8, wherein A is selected from the group comprising

- a) hydrogen
- b) SiR¹₃



- c) CH₂-G
- d) tetrahydropyranyl, and
- e) *tert*-butyl.

10. The compound according to any of claims 7-9, wherein G is selected from the group comprising

- a) phenyl
- b) methoxy
- c) p-methoxyphenyl
- d) p-nitrophenyl
- e) p-chlorophenyl, and
- f) triphenyl .

11. The compound according to claim 9, wherein G is selected from the group comprising

- a) phenyl,
- b) methoxy, and
- c) p-methoxyphenyl.

12. The compound according to any of claims 7-11, wherein Q is selected from the group comprising

- a) hydrogen
- b) methyl
- c) phenyl, and
- d) phenoxymethyl.

13. The compound according to claim 12, wherein Q is selected from the group comprising

- a) methyl, and
- b) phenyl.

14. The compound according to any of claims 7-13, wherein E is selected from the group comprising

- a) methyl

69

- b) tert-butyl
- c) methoxymethyl, and
- d) phenyl

15. The compound according to claim 14, wherein E is selected from the group comprising

- a) methyl
- c) tert-butyl, and
- b) phenyl

16. The compound according to any of claims 7-15, wherein R^1 is selected from the group comprising

- a) methyl
- b) ethyl
- c) isopropyl
- d) tert-butyl
- e) phenyl, and
- f) benzyl.

17. The compound according to claim 16, wherein R^1 is selected from the group comprising

- a) methyl
- b) ethyl
- c) isopropyl
- d) tert-butyl, and
- e) phenyl.

18. The compound according to any of claims 7-17, wherein R^2 is selected from the group comprising

- a) methoxy
- b) nitro, and
- c) chloro.

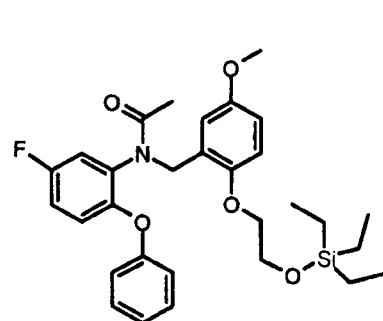
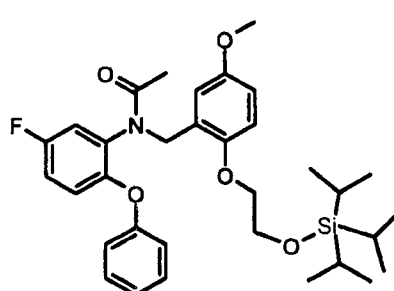
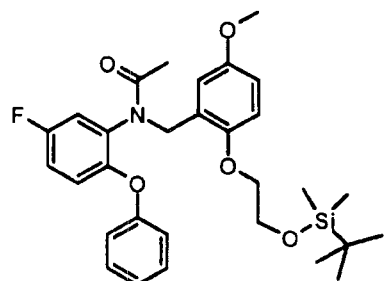
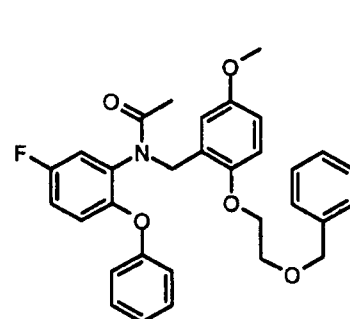
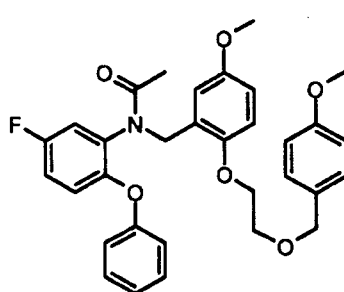
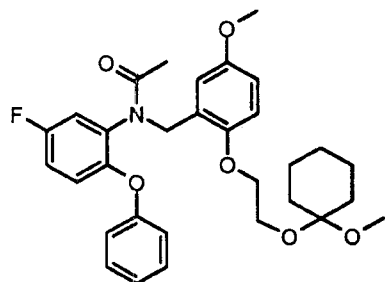
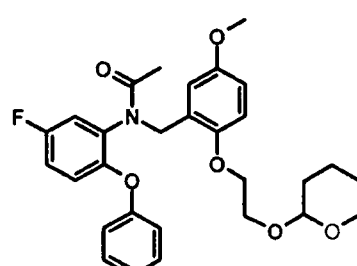
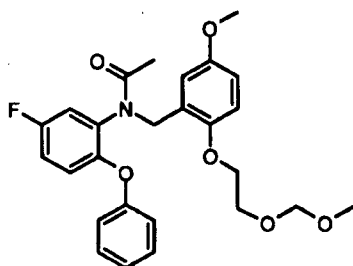
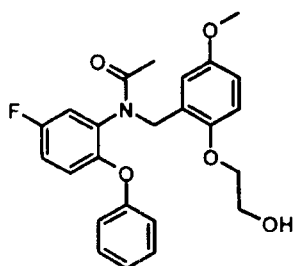
19. The compound according to claim 18, wherein

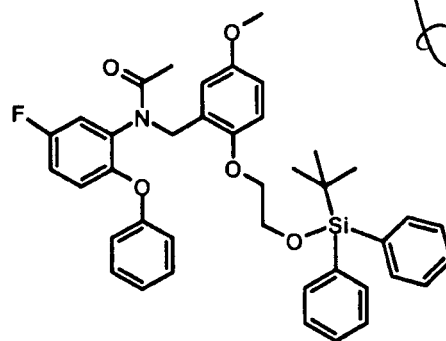
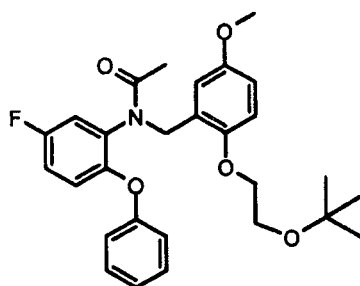
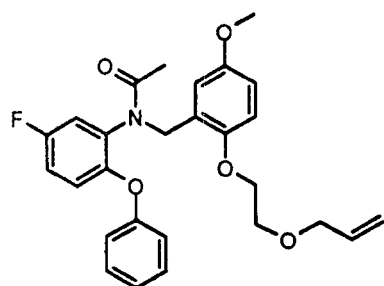
69

R² is selected from the group comprising

- a) methoxy, and
- b) nitro.

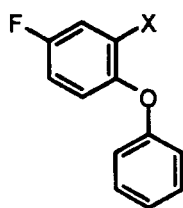
20. The compound according to any of claims 7-19, represented by a structure selected from the group comprising





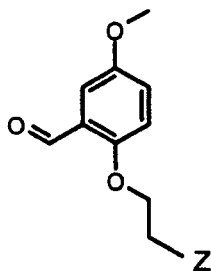
21. A process for preparing a compound according to any of claims 1-6 or 7-20, or a compound of formula I wherein L is (para-methyl)-phenyl, comprising the steps:

a) reductively N-alkylating a compound of formula III:



III

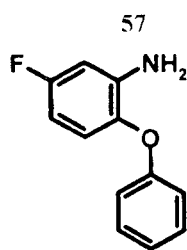
with an aldehyde of formula IV



IV

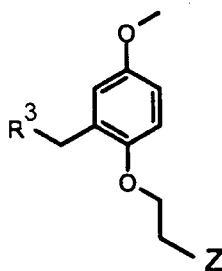
and subsequent N-acetylation, or

b) N-alkylating an aniline of formula V:



V

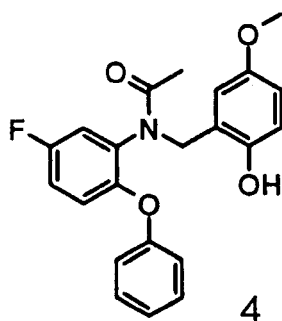
with an electrophile of formula VI



VI

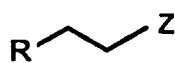
and subsequent N-acetylation, or

c) alkylation of phenol **4** with an



4

electrophile of formula VII

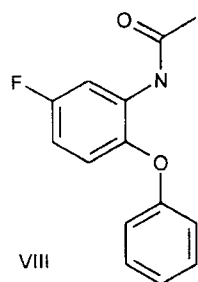


VII

or

d) N-alkylating of the compound of formula VIII

6d



with an electrophile of formula VI

wherein

X is a) nitro or
b) amino, and

Z is, independently, selected from the group comprising

a) R,
b) tosyloxy, and
c) O-A, and

wherein R and A are as defined in any of claims 1-3 and 7-9, and wherein R³ is independently selected from the group comprising

a) R, and
b) tosyloxy,

wherein R is as defined in any of claims 1-3.

22. The process according to claim 21, wherein Z is selected from the group comprising

a) methanesulphonyloxy
b) trifluoromethansulphonyloxy
c) nonafluorobutanesulphonyloxy
d) tosyloxy
e) bromo, and
f) O-A

wherein A is as defined in any of claims 7-9.

69

23. The process according to claim 22, wherein Z is selected from the group comprising

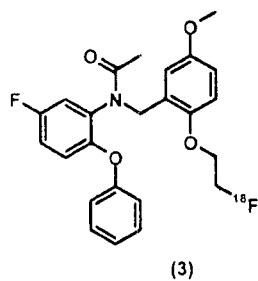
- a) methanesulphonyloxy
- b) trifluoromethansulphonyloxy
- c) nonafluorobutanesulfonyloxy
- d) tosyloxy
- e) bromo
- f) hydroxyl
- g) (tert-butyl dimethyl) silyloxy
- h) (triisopropyl) silyloxy
- ii) phenyl-methyl)oxy
- jj) (2-tetrahydropyranyl)oxy I, and
- kk) *tert*-butyloxy.

24. The process according to any of claims 21-23, wherein R^3 is

- a) R

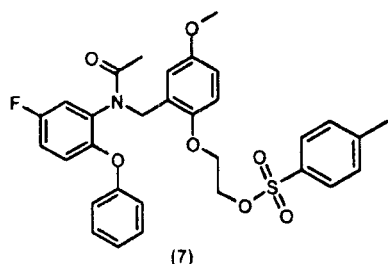
wherein R is as defined in any of claims 1-3 .

25. A process of preparing compound 3



characterized by

- a) reacting compound 7



with ^{18}F anions,

at temperatures in the range of from 121°C to 160°C, and, optionally, upon obtainment of compound 3, addition of acid,

or

b) reacting a compound of formula I, as defined in any of claims 1-6 with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 50°C to 160°C.

26. The process according to claim 25, wherein

a) compound 7 is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 121°C to 150°C, and, optionally, upon obtainment of compound 3, at least one mineral acid having a concentration in the range of from 0.5N-6N is added,

or

b) a compound of formula I is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 75°C to 150°C.

27. The process according to any of claims 25-26, wherein

a) compound 7 is reacted with ^{18}F anions, at temperatures in the range of from 121°C to 140°C, and, optionally upon obtainment of compound 3, at least one mineral acid having a concentration in the range of from 2N-6N is added,

or

b) a compound of formula I is reacted with ^{18}F anions at temperatures in the range of from 85°C to 140°C.

28. The process according to any of claims 25-27, characterized in that in each of the reactions a) and b), the reaction with ^{18}F anions is conducted over a period in the range of from 1 to 60 minutes, preferably 5 to 50 minutes, more preferably 10 to 40 minutes.

29. A composition comprising a compound according to Formula I, preferably as defined in any of claims 1-6, and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

30. A kit comprising a sealed vial containing a compound according to Formula I, preferably as defined in any of claims 1-6, wherein, more preferably, said sealed vial contains a predetermined quantity of said compound.

31. A compound according to formula I, as defined in any of claims 1-6, for use as a pharmaceutical.

32. Use of a compound according to formula I, as defined in any of claims 1-6, for the manufacture of a diagnostic imaging agent.

33. Use according to claim 32, wherein said diagnostic imaging agent is for imaging diseases of the central nervous system.

1
72

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 13 de marzo de 2008**
(13.03.2008)
(10) **Número de publicación internacional: WO 2008/028533 A1**
-
- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07C 233/88 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
C07C 309/66 (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2007/006148
(22) **Fecha de presentación internacional:** 06 de julio de 2007 (06.07.2007))
(25) **Idioma de la presentación:** inglés
(26) **Idioma de la publicación:** inglés
(30) **Fecha de prioridad:** 06018455.3 del 04 de septiembre de 2006
(04.09.2006) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):** **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];**
Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** **LEHMANN, Lutz [DE/DE];**
Bornemannstrasse 6, 13357 Berlin (DE). **ROTHER, Axel [DE/DE];** Chori-
ner Strasse 64a, 10435 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, pa-
ra cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroa-
siática (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, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional
-



Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Derivados de feniloxianilina

(57) Resumen: La presente invención se relaciona con derivados de feniloxianilina, métodos para producirlos y sus usos.

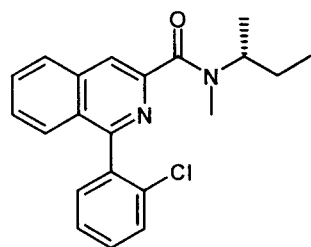
WO2008/028533

PCT/EP2007/006148

Derivados de feniloxianilina**ANTECEDENTES TÉCNICOS**

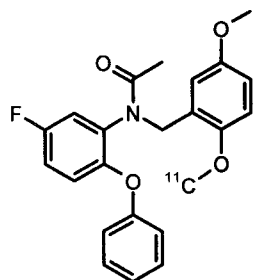
El receptor periférico de benzodiazepina (PBR) se expresa en la mayoría de los órganos, y se ha informado que su expresión se halla incrementada en la microglía en el cerebro, que comprende las células gliales más pequeñas, las cuales actúan como las células inmunes del sistema nervioso (CNS). La microglía está relacionada con otros tipos de células fagocíticas, incluyendo los macrófagos y las células dendríticas. Se cree que la microglía está constituida por células muy móviles que tienen numerosas funciones importantes en la protección del sistema nervioso. También se cree que participan en trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia, la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica. La microglía es responsable de la producción de una reacción inflamatoria ante los ataques (*J.Neuroinflammation*, 2004, Jul 30;1(1):14.).

La versión de PK11195 marcada con el isótopo C-11 (1) ha sido usada ampliamente para el diagnóstico por imágenes *in vivo* de neuroinflamación y PBR, pero su señal en el cerebro no fue suficientemente fuerte para realizar un análisis cuantitativo estable.

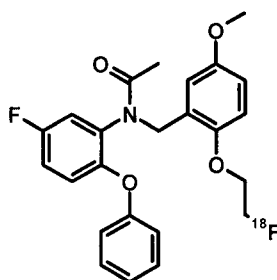


(1)

Además, se ha demostrado que es posible el desarrollo de ligandos emisores de positrones superiores, tales como [^{11}C]DAA1106 (2) (por ejemplo, Eur J Pharmacol. 1999 Apr 29;371(2-3):197-204 y Life Sci. 1999;64(16):1455-64) y [^{18}F]fluoroetil-DAA1106 (3) (p.ej., J. Nucl. Med., (2006), 47, 43-50), para la visualización de PBR: Los compuestos 2 y 3 tienen una afinidad de unión superior por PBR, y se acumulan en el cerebro en mayor medida que [^{11}C]PK11195 (1).



(2)



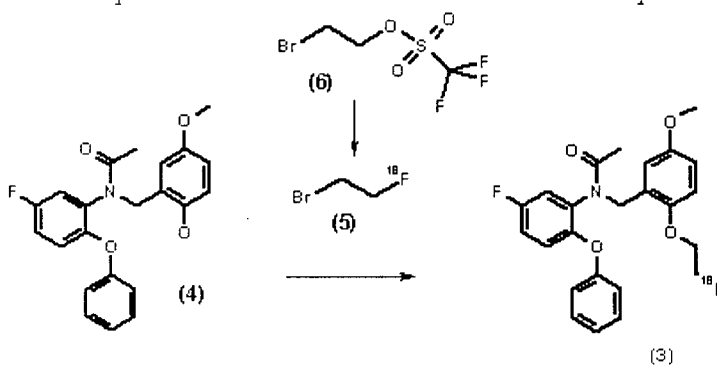
(3)

La versión no radiactiva del compuesto 2 es reivindicada en la familia de patentes relacionadas con WO99/006353, mientras que el compuesto 3 es reivindicado en la familia de patentes relacionadas con US 6870069.

El compuesto 3 puede sintetizarse por medio de una reacción de alquilación del fenol DAA1123 (4) con [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-etano (5), como se ilustra en el esquema 1.

26

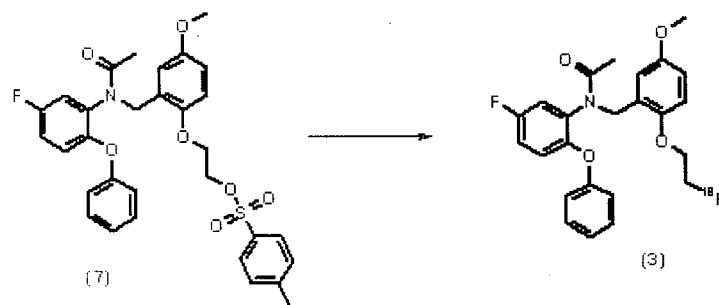
La desventaja de la reacción es que el reactivo [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-etano (**5**) debe sintetizarse a partir del 2-bromo-etil éster de ácido trifluoro-metansulfónico (**6**) antes de la alquilación (**4** $\rightarrow$ **3**). Debido al hecho de que el isótopo ^{18}F tiene una vida media de solamente 111 minutos, la producción de [^{18}F]-1-bromo-2-fluoro-etano (**5**) justo a tiempo para realizar la alquilación subsiguiente con un buen rendimiento constituye un desafío. El rendimiento radioquímico general de esta secuencia de dos pasos indicada en el esquema 1 normalmente es menor que 10%.



esquema 1

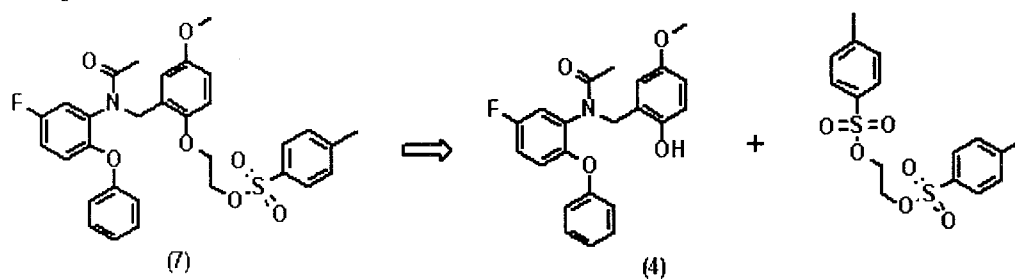
Se ha intentado sintetizar el compuesto **3** comenzando directamente con el tosilato **7** (J. Med. Chem., (2004), 2228), mediante la marca con ^{18}F en un procedimiento de un paso. La reacción se realizó a una temperatura de entre 80°C y 120°C. Sin embargo, los rendimientos radioquímicos no fueron reproducibles (2%-60%). Además, la purificación de [^{18}F]-(**3**) a partir de la mezcla de reacción comúnmente fue difícil, ya que muchas de las impurezas resultantes del

blanco y la reacción redujeron la eficiencia en gran medida (J. Med. Chem., (2004), 2228).



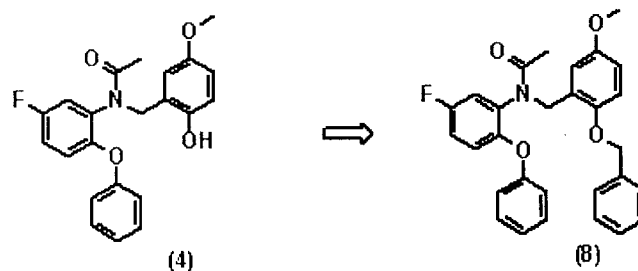
esquema 2

En la literatura (Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423) se sabe que el compuesto 7 puede prepararse a partir de 4, mediante la alquilación de 1,2-bis-tosiloxi-etano, que está disponible comercialmente (véase el esquema 3).



esquema 3

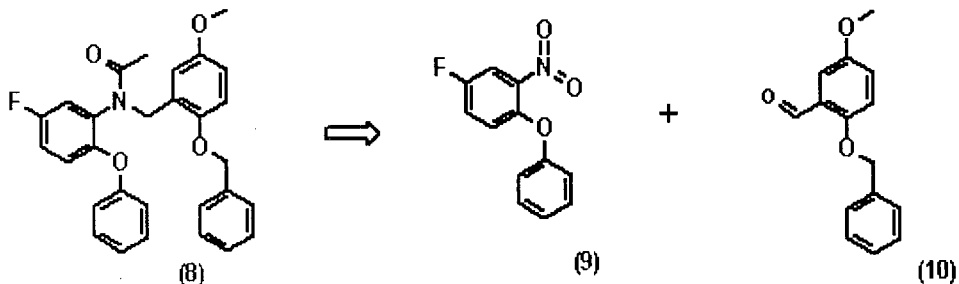
El compuesto 4 se prepara a partir del éter de bencilo 8 por hidrógenoación catalítica (véase el esquema 4).



esquema 4

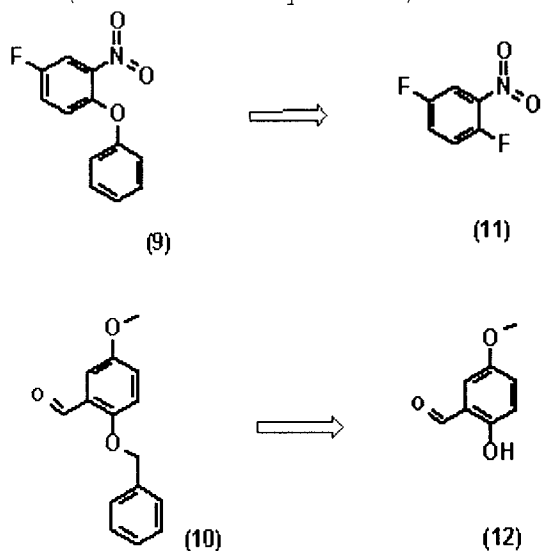
7
26

El éter de bencilo **8** se prepara en una reacción en un solo recipiente, a partir del compuesto de nitro **9** y el aldehído **10** (véase el esquema 5).



esquema 5

El compuesto de nitro **9** se sintetiza a partir de difluoruro (**11**) y fenol, por medio de una reacción de sustitución nucleofílica aromática. Por otro lado, el compuesto **10** se prepara a partir del fenol **12** y bromuro de bencilo (véase el esquema 6).



esquema 6

Sería útil disponer de una técnica práctica y

8

suficiente para la síntesis de ^{18}F -(3) en un solo paso radioquímico, en vez de dos. El perfil de los subproductos debe ser suficientemente simple para facilitar la purificación del producto deseado ^{18}F -(3).

Además, sería útil disponer de rutas de síntesis convenientes para los compuestos y los intermediarios que permitiera la marca en un paso para obtener ^{18}F -(3).

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente invención se proveen nuevos compuestos de fórmula I.

En la presente invención se proveen nuevos compuestos de fórmula II.

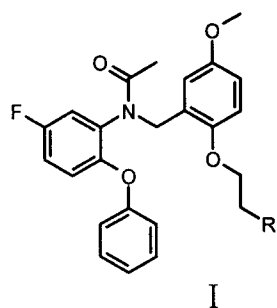
Además, en la invención se provee un nuevo proceso para preparar N -(5-fluoro-2-fenoxifenil)- N -(5-metoxi-2-(2-tosiloxi-etoxi)-bencil)acetamida (7) y los compuestos representados por la fórmula I o II.

Además, en la invención se provee un nuevo proceso para preparar N -(5-fluoro-2-fenoxifenil)- N -(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (3).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula I:

40



donde

R es

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$

b) cloro,

c) bromo o

d) iodo.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I,

R es

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$

b) bromo o

c) cloro.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I,

R es

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$ o

b) bromo.

L es

a) alquilo ramificado o no ramificado

b) perhalo alquilo

- c) aralquilo
- d) alquil-fenilo
- e) (di-alquil)-fenilo
- f) (tri-alquil)-fenilo
- g) (alcoxi-fenilo)
- h) (nitro-fenilo)
- i) (halo-fenilo)
- j) naftilo o
- k) heteroarilo,

donde L no es (para-metil)-fenilo.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I,

L es

- a) metilo
- b) trifluormetilo
- b) nonafluorobutilo
- c) (nitro-fenilo)
- d) (halo-fenilo)
- e) C₁-C₆ alquilfenilo o
- f) (2,4,6-C₁-C₆ trialquil)fenilo,

donde L no es (para-metil)-fenilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula I,

L es

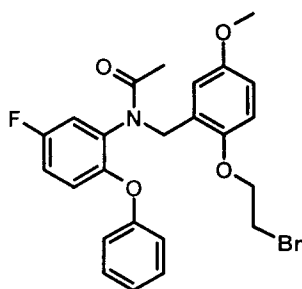
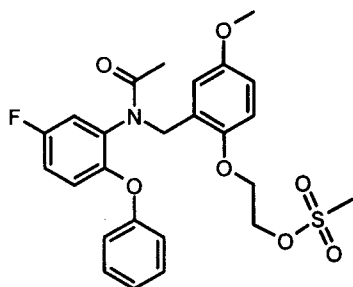
- a) metilo

82

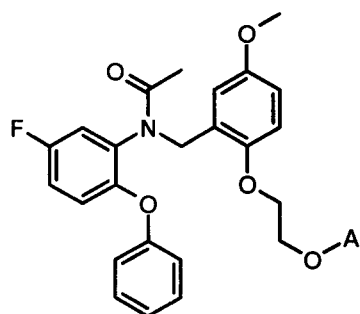
b) trifluormetilo o

c) nonafluorobutilo.

Una serie preferida de compuestos de fórmula I incluye derivados de mesiloxilo y bromo que tienen las siguientes estructuras:



En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula II, que son materiales iniciales posibles para los compuestos de fórmula I:



II

donde

A es

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) C(O)-Q
- e) C(O)O-E
- f) $-(\text{R}^2\text{-fenilo})$
- g) $-((\text{R}^2)_2\text{-fenilo})$
- h) tetrahidropiraniilo
- i) (1-alcoxi)-alquilo
- j) (1-alcoxi)-cicloalquilo
- k) alilo o
- l) *ter*-butilo.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

A es

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) tetrahidropiraniilo
- e) alilo o
- f) *ter*-butilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,



A es

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) tetrahidropiraniilo o
- e) *ter*-butilo.

G es

- a) fenilo
- b) alcoxilo
- c) dimetoxifenilo
- d) nitrofenilo
- e) halofenilo
- f) di-halofenilo
- g) cianofenilo
- h) p-bifenilo
- i) acilaminofenilo
- j) trifenilo
- k) (metoxifenil)fenilo
- l) di(metoxifenil)fenilo
- m) α -naftildifenilo o
- n) hidrógeno.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

G es

- a) fenilo

gfb

- b) metoxilo
- c) p-metoxifenilo
- d) p-nitrofenilo
- e) p-clorofenilo o
- f) trifenilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

G es

- a) fenilo
- b) metoxio o
- c) p-metoxifenilo.

Q es

- a) hidrógeno
- b) C₁-C₅ alquilo ramificado o no ramificado
- c) halometilo
- d) dihalometilo
- e) trihalometilo
- f) fenilo
- g) bifenilo
- h) trifenilmetoximetilo o
- i) fenoximetilo.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

Q es

- a) hidrógeno

- b) metilo
- c) fenilo o
- d) fenoximetilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

Q es

- a) es metilo
- b) fenilo,

E es

- a) alquilo inferior ramificado o no ramificado
- b) metoximetilo
- c) vinilo
- d) alilo
- e) bencilo
- f) metoxifenilo
- g) dimetoxifenilo o
- h) nitrofenilo.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

E es

- a) metilo
- b) ter-butilo
- c) metoximetilo o
- d) fenilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de

16
8X

fórmula II,

E es

a) metilo

c) ter-butilo

b) fenilo,

R¹ independientemente es

alquilo inferior ramificado o no ramificado

fenilo o

bencilo, y

en realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula II,

R¹ independientemente es

metilo

etilo

isopropilo

ter-butilo

fenilo o

bencilo.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de
fórmula II,

R¹ independientemente es

metilo

etilo

isopropilo

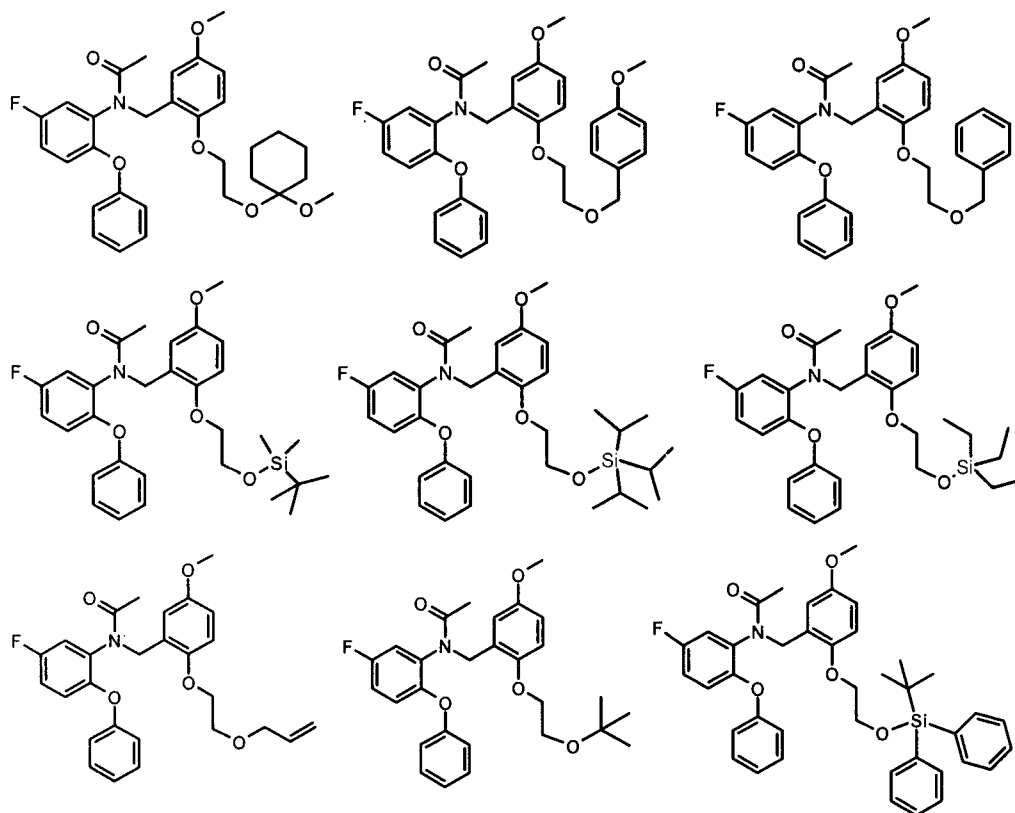
ter-butilo o

fenilo,

ciano.

cloro.

nitro.



Como se lo usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo inferior no ramificado o ramificado" tendrá el siguiente significado: un radical monovalente o divalente, sustituido o no sustituido, de cadena recta o ramificada, que consiste sustancialmente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, y que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, p.ejemplo, sin limitaciones, metilo, etilo, n-propilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), n-heptilo, y semejantes.

El término "arilo", como se lo emplea en la presente

90

documentación, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 carbonos en la porción del anillo, preferiblemente 6-10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

El término "heteroarilo", como se lo emplea en la presente documentación, hace referencia a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos de anillo; 6, 10 ó 14 electrones Π (pi) compartidos en una disposición cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furi-lo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

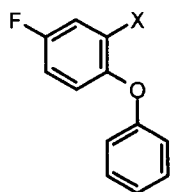
Si en un compuesto de acuerdo con la fórmula I o II de la presente invención hay presente un centro quiral o un centro isomérico de otra forma, todas las formas de este

a

isómero, incluyendo los enantiómeros y los diastereoisómeros, han de quedar incluidas en la presente documentación. Los compuestos que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica o como una mezcla enriquecida en enantiómeros, o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas para usar un enantiómero individual solo. En los casos en que los compuestos tengan enlaces dobles carbono-carbono no saturados, tanto el isómero cis como el isómero trans estarán dentro del alcance de esta invención. En los casos en que los compuestos puedan existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros de ceto-enol, se contempla que cada forma tautomérica quede incluida en esta invención, ya sea que exista en equilibrio o predominantemente en una forma.

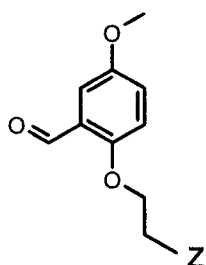
En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(5-metoxi-2-tosiloxietoxibencil)acetamida (7) o un compuesto representado por la fórmula I o II, caracterizado porque comprende

a) someter a una N-alquilación reductiva un compuesto de fórmula III:



III

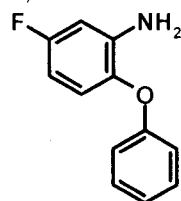
con un aldehído de fórmula IV



IV

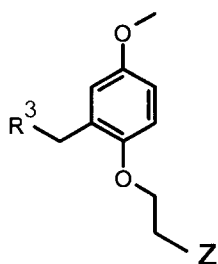
y luego realizar una N-acetilación,

b) someter a una N-alquilación una anilina de fórmula V:



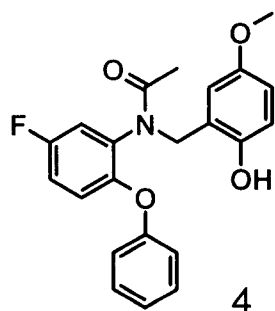
V

con un electrófilo de fórmula VI

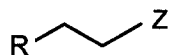


VI

y luego realizar una N-acetilación,
la alquilación del fenol **4**

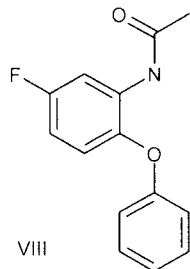


con un electrófilo de fórmula VII



VII , o

d) realizar la N-alquilación del compuesto de fórmula VIII



con un electrófilo de fórmula VI,

donde

X es

a) nitro o

b) amino, y

Z es

a) R

b) tosilo xio o

c) O-A y,

94

donde R y A son como se los definió con anterioridad.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula VII,

Z es

- a) metansulfoniloxilo
- b) trifluorometansulfoniloxilo
- c) nonafluorobutansulfoniloxilo
- d) tosilo
- e) bromo
- f) O-A,

donde A es como se lo definió con anterioridad.

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula VII,

Z es

- a) metansulfoniloxilo
- b) trifluorometansulfoniloxilo
- c) nonafluorobutansulfoniloxilo
- d) tosilo
- e) bromo
- f) hidroxilo
- g) (ter-butil dimetil)sililo
- h) (triisopropil)sililo
- i) fenilo
- j) tetrahidropirano o
- k) ter-butilo.

as

En otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula VII,

Z es

- a) metansulfoniloxilo
- b) trifluorometansulfoniloxilo
- c) nonafluorobutansulfoniloxilo
- d) tosilo
- e) bromo
- f) hidroxilo
- g) (ter-butil dimetil)sililo
- h) (triisopropil)sililo
- ii) fenil-metil)oxilo
- jj) (2-tetrahidropiranyl)oxilo, o
- kk) ter-butilo,

R³ es

R o

tosilo,

donde R es como se lo definió con anterioridad.

En realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula VI,

R³ es

R,

donde R es como se lo definió con anterioridad.

Los procesos mencionados con anterioridad para formar el compuesto 7 o un compuesto de fórmula I y II permiten

Ab

evitar la estrategia de protección laboriosa, como se ilustra en los esquemas 4 y 6, y como se describe, p.ej., en Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423. En esta publicación mencionada, el "bencilo" protector del fenol ha de ser instalado y desprotegido en una secuencia relativamente corta. En el tercer aspecto de la presente invención, se provee un abordaje más convergente para sintetizar un precursor apropiado para esta última reacción de radiofluoración.

Un cuarto aspecto de la invención se relaciona con un proceso para preparar el compuesto **3**, que se caracteriza por la radiofluoración nucleofílica ^{18}F del compuesto **7** o un compuesto de fórmula I en un solo paso radioquímico. En contraste con el procedimiento de marca con ^{18}F en un paso publicado (J. Med. Chem., (2004), 2228), en el cuarto aspecto de la presente invención se proveen materiales iniciales adicionales y/o nuevos parámetros que permiten la fluoración ^{18}F para obtener N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (**3**), sin que se genere una cantidad desventajosa de productos que sean costosos o difíciles de separar. La presente invención comprende un abordaje para la radiofluoración nucleofílica ^{18}F para obtener N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (**3**), que se caracteriza por el uso de materiales iniciales representados por a) el compuesto **7** y aniones ^{18}F , que reaccionan a

temperaturas en el rango de 121°C-160°C, y
opcionalmente, el uso subsiguiente de ácido,

o

b) compuestos de fórmula I y aniones ^{18}F que reaccionan a
temperaturas en el rango de entre 50°C y 160°C.

En realizaciones preferidas de las radiofluoraciones
 ^{18}F para obtener N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[^{18}F]
fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (3), la reacción se
caracteriza por el uso de materiales iniciales representados
por

a) el compuesto 7 y aniones ^{18}F , que reaccionan a tempe-
raturas en el rango de entre 121°C y 150°C, y opcionalmente,
el uso subsiguiente de ácidos minerales con concentraciones
de entre 0,5 N y 6 N, o

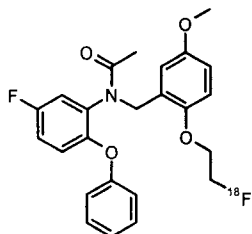
b) compuestos de fórmula I y aniones ^{18}F , que reaccionan a
temperaturas en el rango de entre 75°C y 150°C.

En otras realizaciones preferidas de radiofluoraciones
 ^{18}F para obtener N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[^{18}F]
fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (3), la reacción se
caracteriza por el uso de materiales iniciales representados
por

a) el compuesto 7 y aniones ^{18}F , que reaccionan a
temperaturas en el rango de entre 121°C y 140°C, y
opcionalmente, el uso subsiguiente de ácidos minerales con
concentraciones de entre 2 N y 6 N,

b) compuestos de fórmula I y aniones ^{18}F , que reaccionan a temperaturas en el rango de entre 85°C y 140°C .

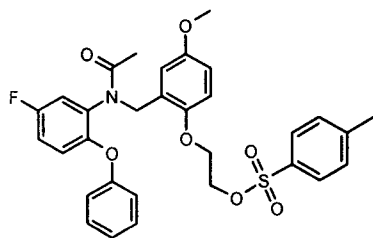
Los objetos de la presente invención también son cumplidos por un proceso para preparar el compuesto **3**



(3)

caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar el compuesto **7**



(7)

con aniones ^{18}F ,

a temperaturas en el rango de entre 121°C y 160°C , y opcionalmente, al obtener el compuesto **3**, agregar un ácido,

o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, con aniones ^{18}F , a temperaturas en el rango de entre 50°C y 160°C .

En una realización,

a) el compuesto **7** se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 121°C y 150°C , y

AP

opcionalmente, al obtener el compuesto 3, se le agrega un ácido mineral que tiene una concentración en el rango de entre 0,5 N y 6 N,

o

b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 75°C y 150°C.

Preferiblemente,

a) el compuesto 7 se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 121°C y 140°C, y opcionalmente, al obtener el compuesto 3, se le agrega al menos un ácido mineral que tiene una concentración en el rango de entre 2 N y 6 N,

o

b) se hace reaccionar un compuesto de fórmula I con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 85°C y 140°C.

En una realización, en cada una de las reacciones a) y b), la reacción con los aniones ^{18}F se realiza por un período en el rango de entre 1 y 60 minutos, preferiblemente entre 5 y 50 minutos, más preferiblemente entre 10 y 40 minutos.

Los objetos de la presente invención también son cumplidos por una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, preferiblemente como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un vehículo o un diluyente aceptable para el uso farmacéutico.

Además, los objetos de la presente invención son cumplidos por un conjunto de elementos que comprende un recipiente sellado que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula I, preferiblemente como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde más preferiblemente, dicho recipiente sellado contiene una cantidad predeterminada de dicho compuesto.

Además, los objetos de la presente invención son cumplidos por un compuesto de acuerdo con la fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar como fármaco.

Además, los objetos de la presente invención son cumplidos por el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un agente de diagnóstico por imágenes, donde preferiblemente, dicho agente de diagnóstico por imágenes es para el diagnóstico por imágenes de enfermedades del sistema nervioso central.

El término "ácido", como se lo emplea en la presente documentación, hace referencia a ácidos minerales, incluyendo, sin limitaciones, ácidos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, perclórico, fosfórico, carbónico, nítrico o sulfúrico, o a ácidos orgánicos apropiados, que incluyen, sin limitaciones, ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos,

aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos incluyen ácido fórmico, acético, trifluoracético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, pantoténico, toluensulfónico y sulfanílico.

Si en el contexto del proceso, en la preparación del compuesto **3** se usa el término "al menos un ácido mineral que tiene una concentración en el rango de entre 0,5 N y 6 N", esto hace referencia a un escenario en el que al menos un ácido mineral tiene una concentración en el rango indicado. Sin embargo, también ha de interpretarse que este término abarca un escenario en el que se usa más de un ácido mineral, por ejemplo, una mezcla de varios ácidos minerales, y la concentración de ácido total, es decir, la suma de las concentraciones de todos los ácidos minerales individuales, se halla en el rango indicado de entre 0,5 N y 6 N.

La provisión de aniones ^{18}F es conocida por aquellos entrenados en la técnica, y en una realización, se logra proporcionando H^{18}F acuoso, al cual se le agrega una base, por ejemplo, bajo la forma de carbonato de potasio o carbonato de tetra alquil amonio. El H^{18}F acuoso puede obtenerse a partir de un sincrotrón.

Es importante que en la radiofluoración se produzcan

102

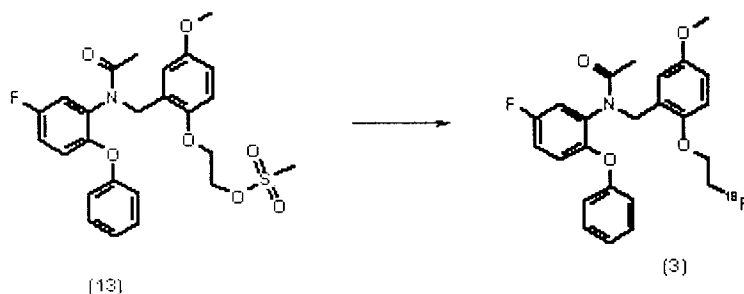
tan pocos subproductos como sea posible, con el fin de evitar la purificación dificultosa del producto deseado.

Como se ilustra en el esquema 7, un compuesto de fórmula I, p.ej., el compuesto **13**, puede someterse a una radiofluoración para obtener el producto deseado **3** (véase la fig. 1a). En la reacción se producen menos subproductos no radiactivos (véase la fig. 1b) que en la reacción donde se convierte el compuesto **7** en **3** a cualquier temperatura (a modo de ejemplo, compárese la fig. 2b con 3b y 4b). Como material inicial, el compuesto **7** también presenta un perfil de subproductos sorprendentemente mejorado, con relación a la radiofluoración por un tratamiento con un anión ^{18}F , si la temperatura es superior a 120°C (compárese la Fig 2b con 4b). Si se compara la reacción de radiofluoración nucleofílica de un compuesto de fórmula I con el compuesto **7**, es obvio que las radiofluoraciones de los compuestos de fórmula I pueden realizarse a cualquier temperatura (véanse, p.ej., las figuras 5a y 5b). La reacción de radiofluoración puede efectuarse, p.ej., en un recipiente de reacción típico (p.ej., un recipiente de Wheaton) conocido por aquél entrenado en la técnica, o en un microrreactor. La reacción puede calentarse con métodos típicos, p.ej., en un baño de aceite, un bloque de calentamiento o un microondas. Además, puede ser útil agregar ácido al producto en bruto o la mezcla de reacción, una vez que se ha realizado la radiofluoración del

103

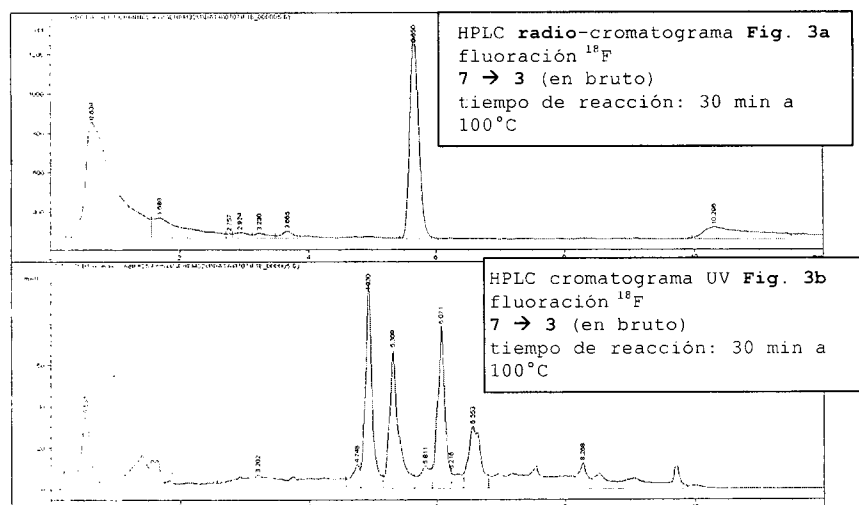
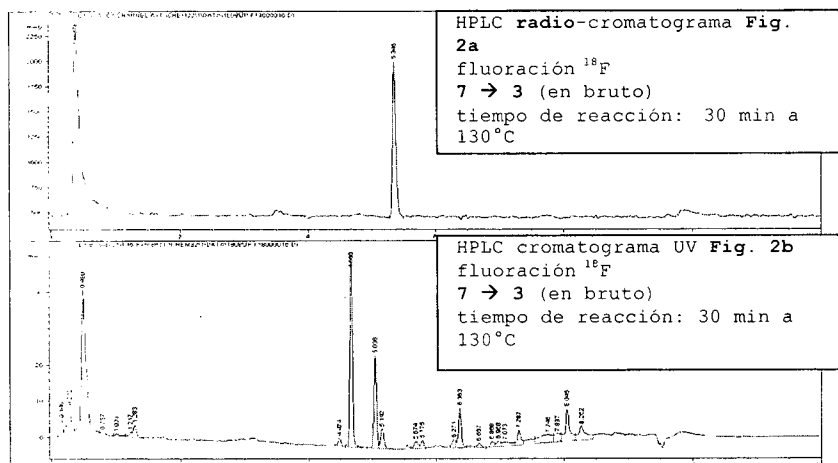
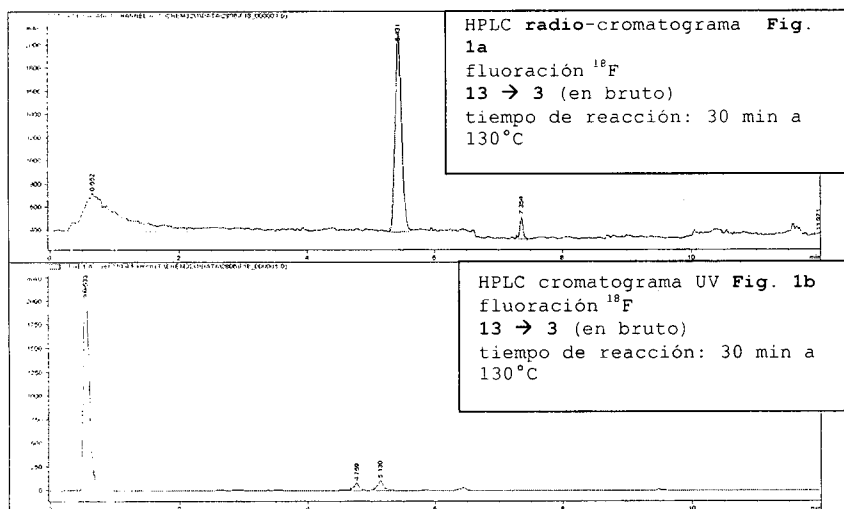
compuesto 7 o los compuestos de fórmula I el para obtener compuesto 3. Sorprendentemente, el tratamiento con ácido puede resultar en un perfil de subproductos mejorados.

Las reacciones de radiofluoración se efectúan en dimetilformamida, con carbonato de potasio como base, y "kryptofix" como éter corona. Pero también pueden usarse otros solventes bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Estas condiciones posibles incluyen, sin limitaciones, dimetilsulfóxido y acetonitrilo como solventes, y tetraalquil amonio y tertraalquil fosfonio como base. En este tipo de reacción puede usarse agua y/o alcohol como cosolvente. Las reacciones de radiofluoración se realizan durante entre uno y 60 minutos. Los tiempos de reacción son de entre cinco y 50 minutos. Otros tiempos de reacción preferidos son de entre 10 y 40 minutos.

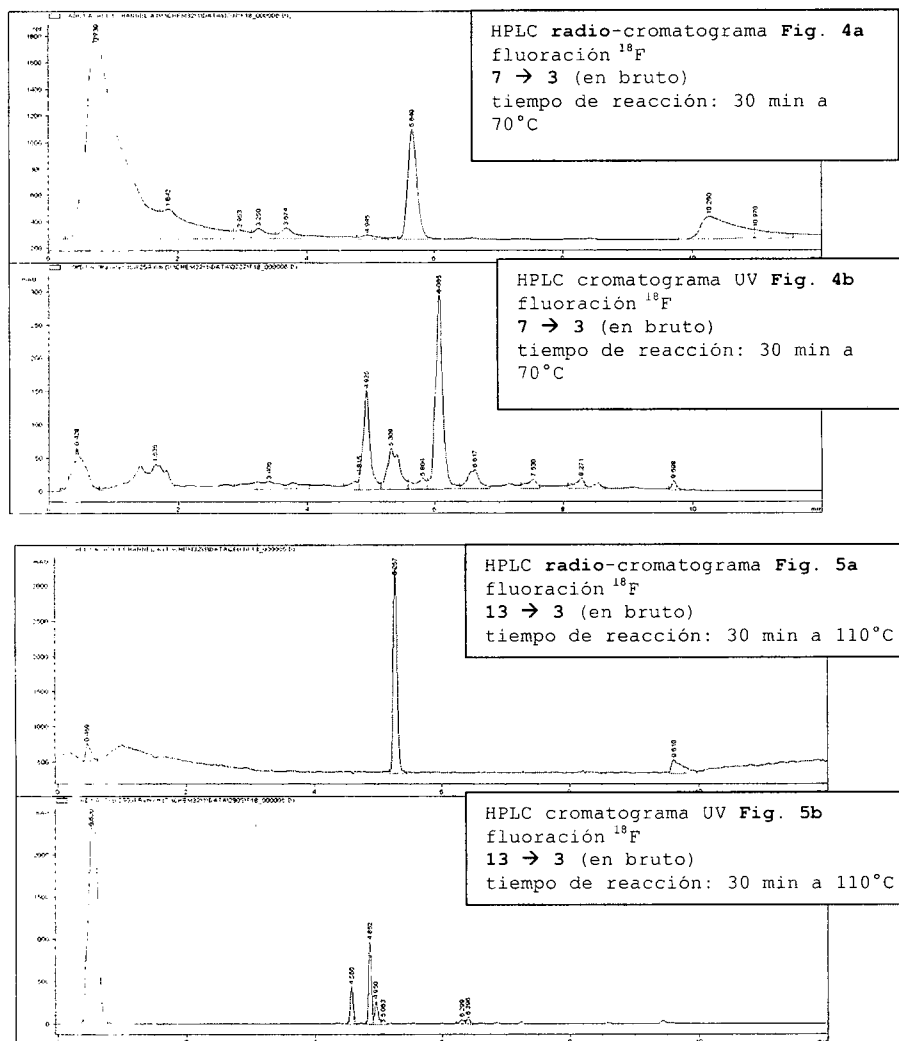


esquema 7

104

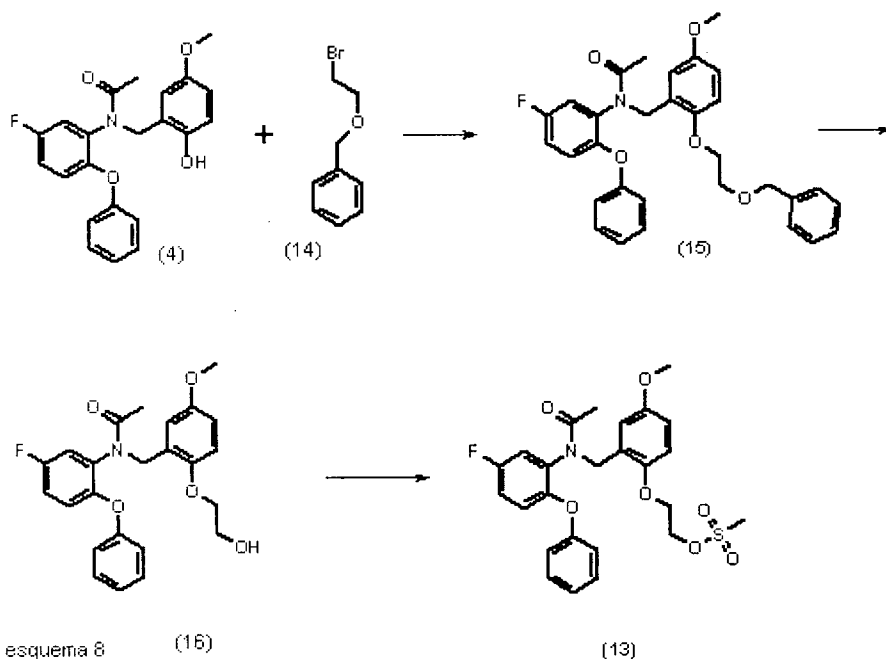


105



En el esquema 8 se ilustra un ejemplo de una ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I a través de un compuesto de fórmula II:

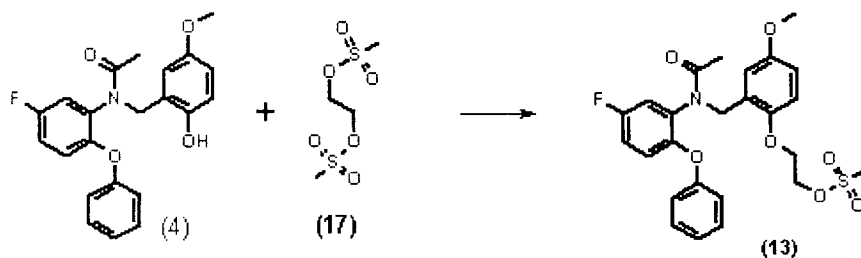
106



El compuesto **4** (J. Med. Chem.; 47; 9; (2004); 2228-2235) puede alquilarse usando, por ejemplo, bromoetanol protegido con bencilo (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; (2005); 4989-4993), carbonato de potasio e ioduro de sodio en dimetilformamida, para obtener el éter **15**. Pero también es posible usar otras bases, incluyendo, sin limitaciones, carbonato de cesio o sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetra-alquilo, hidruro de sodio y otros solventes, incluyendo, sin limitaciones, acetona, tetrahidrofurano, eventualmente mezclados con agua. El compuesto **15** se desprotege por catálisis heterogénea con hidrógeno. Las condiciones de reacción apropiada son, p.ej., paladio sobre carbón e isopropanol. Otros reactivos y solventes posibles para este tipo de reacción de

desprotección son conocidos por aquellos entrenados en la técnica y se indican en T. Greene, "Protective Groups in Organic Síntesis", Wiley & Sons, 1999. El alcohol resultante **13** se convierte posteriormente en el compuesto **16** usando, p. ej., cloruro de mesilo, trietilamina y diclorometano. Otros solventes y bases posibles incluyen, sin limitaciones, dicloroetano, éteres, acetato de etilo, diisopropil etil amina, DABCO, etc..

En el esquema 9 se ilustra otro ejemplo de una ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I.



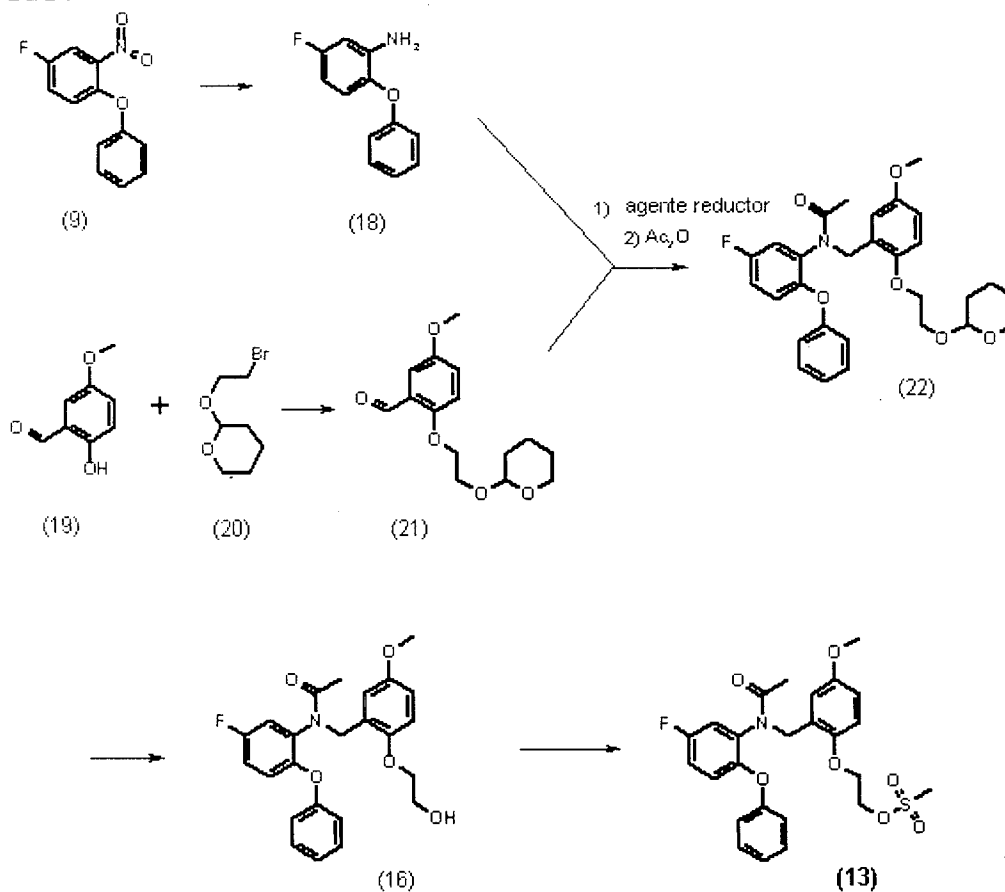
esquema 9

El fenol **4** puede alquilarse usando 1,2-bis-metansulfoniloxi-etano (J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300-4315), carbonato de potasio e ioduro de sodio en dimetilformamida, para obtener el mesilato **13**. Pero también es posible usar otras bases, incluyendo, sin limitaciones, carbonato de cesio o sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetraalquilo, hidruro de sodio y otros solventes, incluyendo, sin limitaciones, acetona, tetrahidrofurano, eventualmente mezclados con agua.

En el esquema 10 se ilustra otro ejemplo de una ruta de

108

síntesis para la formación de un compuesto de fórmula I por N-alquilación reductiva, a través de un compuesto de fórmula III:

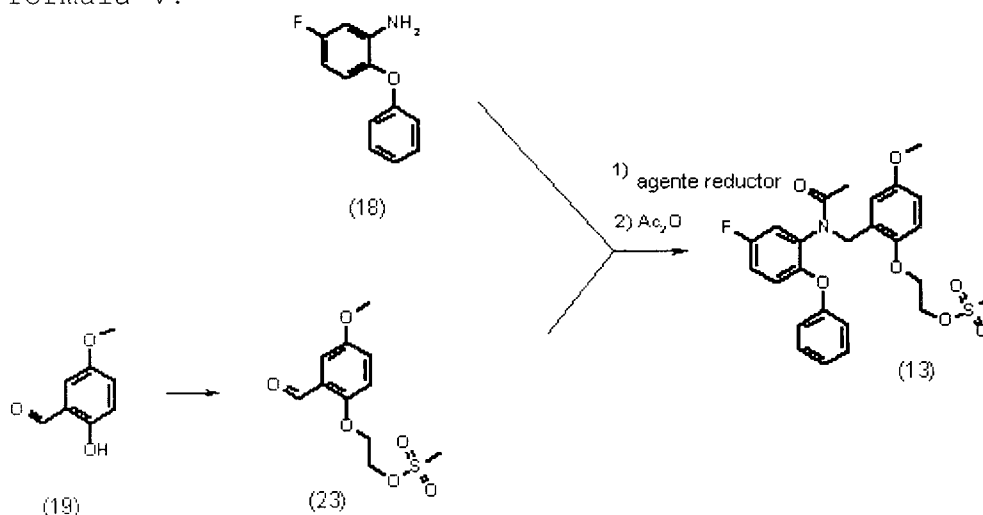


Esquema 10

El compuesto de nitro **9** se reduce para obtener la anilina correspondiente **18**. Un agente reductor posible para esta reacción es el hidrógeno con paladio sobre carbón. La anilina **18** se convierte en una reacción de aminación reductiva con tris-acetoxi borohidruro de sodio en diclorometano y el aldehído **21**, a lo que sigue una acetilación con anhídrido de ácido acético, para obtener la

anilina secundaria acetilada **22**. Otros agentes reductores útiles son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica: por ejemplo, cianoborohidruro de sodio en metanol o hidrógeno, y catalizadores heterogéneos (por ejemplo, paladio sobre carbón (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; 2005; 4989-4993) u óxido de platino), dibutil cloruro de estaño y fenil silano (Org. Lett.; 25; 2005; 5653-5656). La desprotección del éter de tetrahidropiraniilo **22** con ácido tosílico en metanol bajo condiciones ácidas resultó en el alcohol **16**. La mesilación subsiguiente para obtener el compuesto **13** ya fue descripta en el esquema 8.

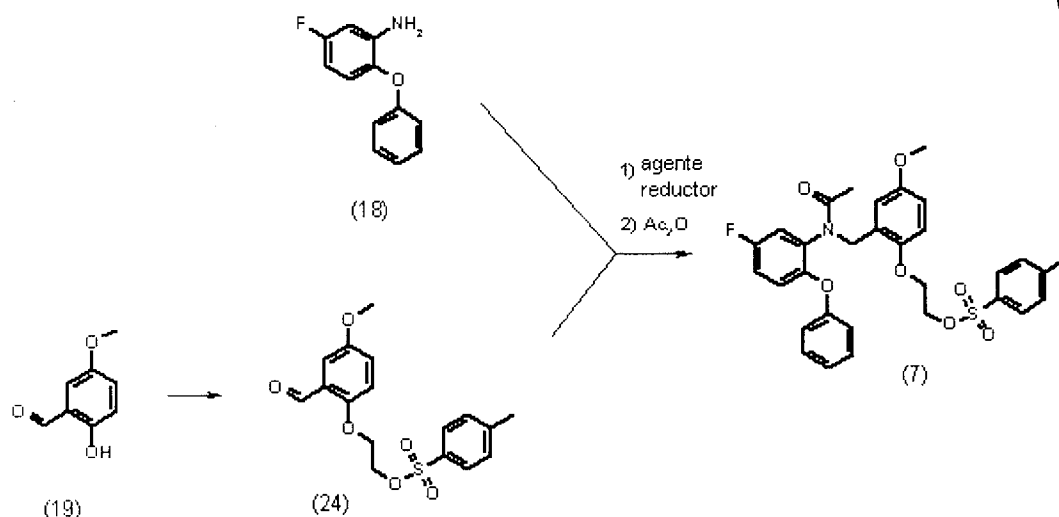
En el esquema 11 se ilustra otra ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I, mediante la N-alquilación reductiva de un compuesto de fórmula III y un aldehído de fórmula V.



esquema 11

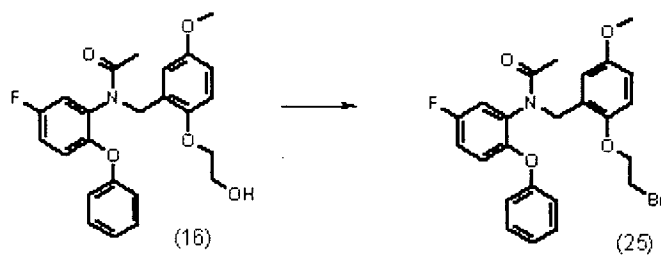
La anilina **18** (compuesto de fórmula V) puede convertirse en una reacción de aminación reductiva con tris-acetoxi borohidruro de sodio y ácido acético en diclorometano y aldehído **23**, a lo que sigue una acetilación, por ejemplo, con anhídrido de ácido acético, para obtener la anilina secundaria acetilada **13**. Otros agentes reductores útiles son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica: p.ej., cianoborohidruro de sodio en metanol o hidrógeno, y catalizadores heterogéneos (p.ej., paladio sobre carbón (Bioorg. Med. Chem. Lett.; 15; 22; 2005; 4989-4993) u óxido de platino), dibutil cloruro de estaño y fenil silano (Org. Lett.; 25; 2005; 5653-5656). El aldehído **23** se prepara en una reacción de alquilación con el fenol disponible comercialmente **19** y 1,2-bis-metansulfoniloxi-etano (J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300-4315), usando carbonato de potasio y en dimetilformamida. Pero también es posible usar otras bases, incluyendo, sin limitaciones, carbonato de cesio o sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de tetraalquilo, hidruro de sodio y otros solventes, incluyendo, sin limitaciones, acetona, tetrahidrofurano, eventualmente mezclados con agua.

En el esquema 12 se ilustra una ruta de síntesis muy similar para formar el compuesto **7**, mediante la N-alquilación reductiva de un compuesto de fórmula III y un aldehído de fórmula V.



esquema 12

En el esquema 13 se ilustra otra ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II, donde el bromuro **25** es apropiado como precursor (material inicial) para la reacción de ^{18}F -radiofluoración nucleofílica para obtener el compuesto **3**.

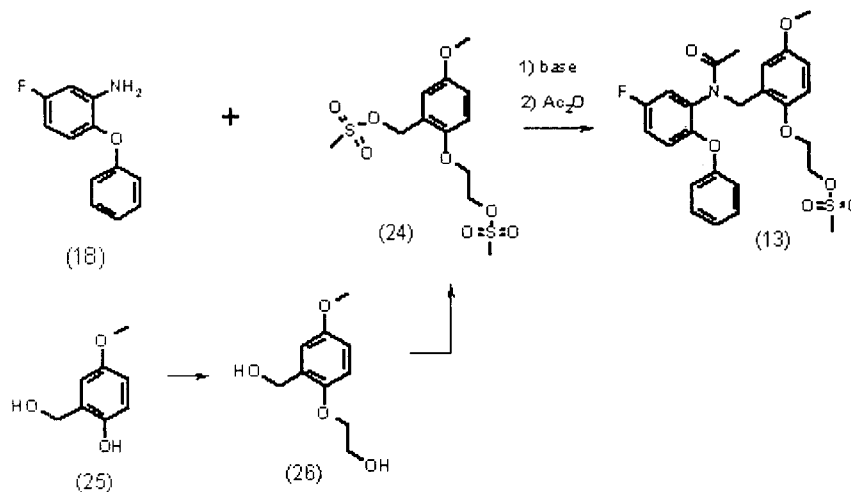


esquema 13

El alcohol **16** se convierte en el bromuro correspondiente **25** de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Por ejemplo, el alcohol **16** se trata con trifenilfosfina y tetrabromometano en diclorometano para obtener el bromuro **25**.

112

En el esquema 14 se ilustra un ejemplo de una ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I o II usando un compuesto de fórmula V y un electrófilo de fórmula VI, a lo que sigue una N-acetilación.



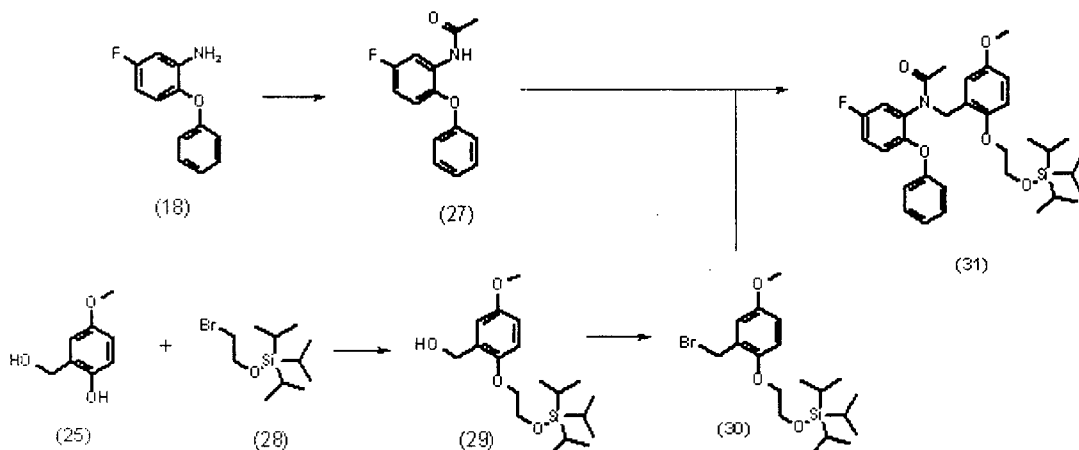
esquema 14

La anilina **18** se alquila a través del bis-mesilato **24**. La alquilación es muy selectiva, debido al grupo saliente bencílico más activado. La N-acetilación subsiguiente con anhídrido de ácido acético, o con otros agentes acetilantes bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica, resultó en el compuesto **13**. El bis-mesilato **24** es el producto de la reacción de mesilación del bis-alcohol **26** de acuerdo con métodos típicos bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica. El bis-alcohol (**26**) puede prepararse a partir del fenol **25** (Rarechem), con 2-cloro-etanol u otro derivado de etanol 2-sustituido con un grupo saliente en la posición 2 (por ejemplo 2-bromo-etanol; comp.

13

Farmaco Ed. Sci.; 14; (1959); 159, 170 y Tetrahedron; 59; 29; 2003; 5457-5468).

En el esquema 15 se ilustra un ejemplo de la ruta de síntesis para formar un compuesto de fórmula I y II mediante el uso de un compuesto de fórmula VIII y un electrófilo de fórmula VI.



esquema 15

El compuesto 18 se acetila con métodos convencionales, usando anhídrido acético y piridina. La funcionalidad de fenol del compuesto 25 se alquila con el bromuro 28 (J. Med. Chem.; 47; 25; 2004; 6124-6127), usando carbonato de cesio como base y DMF como solvente. Pero también es posible usar otras combinaciones de base/solvente, incluyendo, sin limitaciones, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, tetrahidrofurano y acetonitrilo. El alcohol bencílico 29 se somete a una bromación en una "reacción de Appel", para obtener el compuesto 30, con

tetra-bromo metano y trifenilfosfina en tetrahidrofurano. La amida **27** se desprotona con hidruro de sodio en THF, y se sustituye con el bromuro **30** para obtener el compuesto **31**. El éter de sililo **31** puede desprotegerse para obtener el compuesto **16** (esquema 8), usando aniones ácido o fluoruro, por ejemplo, en tetrahidrofurano (por ejemplo, de forma análoga a J. Am. Chem. Soc.; 128; 13; 2006; 4356-4364).

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimiento general A (alquilación de derivados de fenol con 2-bromo etanoles O-protegidos):

A una solución del derivado de fenol (30 mmol) en 60 ml de DMF seco se le agregaron 35 mmol de carbonato de cesio a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. Se disuelven 35 mmol de 2-bromo-etanol O-protegido en 10 ml de DMF, que se agrega por goteo. La mezcla de reacción se agita por 10-16 horas a temperatura ambiente. El solvente se evapora y el residuo se diluye con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, usando mezclas de solventes de acetato de etilo/hexano como gradientes.

Procedimiento general B (reacción de Appel de derivados de alcohol bencílico para obtener los bromuros correspon-

dientes):

A una solución enfriada a 0°C de derivado de alcohol bencílico (20 mmol), PPh_3 (30 mmol) y CH_2Cl_2 (500 mL) se le agregó CBr_4 (30 mmol) en porciones. Se retiró el baño de hielo y se agitó la solución durante la noche. Se agregó gel de sílice a la mezcla, y el solvente se eliminó al vacío. Una cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos) proporcionó el derivado de bromuro de bencilo.

Procedimiento general C (Alquilación de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida):

A una suspensión de 12 mmol de hidruro de sodio en 20 ml de THF seco se le agregaron 10 mmol de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida disuelta en 5 ml de THF seco por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente. Se disolvieron 12 mmol de bromuro en 5 ml de tetrahidrofurano seco, y se los agregó a la mezcla de reacción por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se vierte en una mezcla agitada vigorosamente de éter dietílico-agua. Se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en sílice, usando mezclas de solventes de acetato de etilo/hexano como gradientes.

Procedimiento general D (desprotección ácida de grupos protectores de hidroxilo sensibles al ácido):

A una solución de 3 mmol del compuesto protegido con hidroxilo en 5 ml de dioxano se le agregan 3 ml de a una solución 4 N de HCl en dioxano (Aldrich) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 40°C por 6 horas. Se agrega éter dietílico y una solución saturada de bicarbonato de sodio a 0°C. La mezcla de dos fases se agita vigorosamente por 20 minutos. Se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en sílice, usando mezclas de solventes de acetato de etilo/hexano como gradientes.

Ejemplo 1

a) Síntesis de 5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-benzaldehído (1a)

A una solución agitada vigorosamente de 15,2 g (100 mmol) de 2-hidroxí-5-metoxi-benzaldehído y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio en 350 ml de DMF a 0°C se le agregaron 26,1 g (125 mmol) de 2-(2-bromo-etoxi)-tetrahidro-pirano (J. Org. Chem.; 50; 22; (1985); 4238-4245) en 50 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 6 horas. Se evaporó el solvente. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se separó la fase

117

orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo: hexano 1:3). El producto deseado **1a** se obtuvo con un rendimiento de 81% (22,7 g, 81 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 281 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 64,27% H 5,34%

Determinado: C 64,25% H 5,35%

b) Síntesis de 5-fluoro-2-fenoxi-fenilamina (1b)

La atmósfera sobre una solución agitada de 11,6 g (50 mmol) de 4-fluoro-2-nitro-1-fenoxi-benceno, con una cantidad catalítica de paladio sobre carbón en 150 ml de iso-propanol a 20°C, se saturó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 25°C por 8 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite. Se evaporó el filtrado. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto **1b** se usó sin purificarlo. El producto en bruto deseado **1b** se obtuvo con un rendimiento

de 94% (9,54 g, 47 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 204 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 70,93% H 4,96% F 9,35% N 6,89%

Determinado: C 71,00% H 4,92% F 9,33% N 6,87%

c) Síntesis de (5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-(5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-bencil)-amina (1c)

A una solución agitada de 9,1 g (45 mmol) de **1b**, 12,6 g (45 mmol) de **1a** y una gota de ácido acético glacial en 60 ml de dicloroetano (pH = 5) se le agregaron 14,8 g (70 mmol) de tris-acetoxi hidro borano de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se diluyó con 5 ml de agua. El valor del pH se ajustó con una solución acuosa de hidróxido de sodio en pH = 8-9. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, y se secaron con sulfato de magnesio. El producto en bruto deseado **1c** se obtuvo con un rendimiento de 66% (13,9 g, 29,7 mmol) como un aceite amarillo. El producto en bruto **1c** se usó sin una purificación adicional.

MS-ESI: 468 ($M^+ + 1$, 89).

d) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-(5-metoxi-2-[2-(tetrahidro-piran-2-il-oxi)-etoxi]-bencil)-acetamida (1d)

A una solución de 5,0 g (10,7 mmol) de **1c** en bruto en 50 ml de piridina se le agregaron 4,37 g (42,8 mmol) de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó

119

durante la noche y se vertió en acetato de etilo helado. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:8 → 1:4). El producto deseado **1d** se obtuvo con un rendimiento de 84% (4,5 g, 8,9 mmol).

MS-ESI: 510 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 68,36% H 6,33% F 3,73% N 2,75%

Determinado: C 68,34% H 6,34% F 3,71% N 2,74%

e) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (1e)

A una solución de 1,53 g (3,0 mmol) de **1d** en 15 ml de metanol se le agregó una cantidad catalítica de ácido tosílico. La mezcla de reacción se agitó por 4 horas a 25°C. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo helado. La solución se lavó dos veces con una solución acuosa helada de bicarbonato de sodio acuoso diluido y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:4 → 1:2). El producto deseado **1e** se obtuvo con un rendimiento de 71% (0,91 g, 2,13 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 67,75% H 5,69% F 4,47% N 3,29%

Determinado: C 67,72% H 5,71% F 4,46% N 3,28%

120

f) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-mesiloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (1f)

A una solución de 300 mg (0,71 mmol) de **1e** y 139 mg (1,06 mmol) de diisopropil etil amina en 5 ml de diclorometano se le agregaron 97 mg (0,85 mmol) de cloruro de mesilo en 0,5 ml de diclorometano por goteo a -10°C. La mezcla de reacción agitada se calentó a temperatura ambiente durante un período de 4 horas, y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:6 → 1:2). El producto deseado **1f** se obtuvo con un rendimiento de 88% (346 mg, 0,62 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 559 ($M^+ + 1$, 60).

Análisis elemental: C 59,63% H 5,20% F 3,77% N 2,78%

Determinado: C 59,62% H 5,20% F 3,78% N 2,77%

g) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[¹⁸F]fluoro-etoxi)-5-metoxibencil)acetamida (1g)

En un recipiente Wheaton (5 ml) cargado con 2,5 mg de Kryptofix 222, se colocaron 0,75 ml de acetonitrilo y 0,5 mg de carbonato de potasio y agua que contenía flúor (2,2 GBq, 250 μ l). El solvente se eliminó calentando a 120°C por 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agrega MeCN

anhidro (1 ml) y se evapora como se hizo con anterioridad. Este paso se repite una vez más. Se agrega una solución de 1 g (2 mg) en 0,705 ml de DMF anhidro. Después de calentar a 130°C por 30 minutos. La mezcla de reacción en bruto se analiza usando una HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm * 4,6 mm; solvente: 5% de acetonitrilo-95% de acetonitrilo en agua durante 7 minutos, flujo: 2 ml/minuto. El producto marcado con F-18 **1g** se confirma por co-inyección con la referencia de flúor no radiactivo F-19 en la HPLC analítica. El producto en bruto (160 MBq) se purificó por HPLC preparativa en columna: ACE5-C18-HL 250 mm * 10 mm; solvente: 62% de acetonitrilo-38% de agua, isocrático, 20 minutos, flujo: 3 ml/minuto. El producto deseado **1g** se obtuvo (45 MBq) y se confirmó nuevamente por co-inyección con la referencia de flúor no radiactivo F-19 en la HPLC analítica.

Ejemplo 2

a) Síntesis de 2-(2-benciloxi-etoxi)-5-metoxi-benzaldehído (2a)

A una solución agitada vigorosamente de 15,2 g (100 mmol) de 2-hidroxí-5-metoxi-benzaldehído y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio en 350 ml de DMF a 0°C se le agregaron 26,9 g (125 mmol) de (2-bromo-etoximetil)-benceno (Adrich) en 50 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 6 horas. Se evaporó el solvente. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se

122

separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:3 → 1:2). El producto deseado **2a** se obtuvo con un rendimiento de 86% (24,6 g, 86 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 287 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 71,31% H 6,34%

Determinado: C 71,29% H 6,35%

b) Síntesis de [2-(2-benciloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-amina (2b)

A una solución agitada de 4,6 g (23 mmol) de **1b**, 6,3 g (23 mmol) de **2a** y una gota de ácido glacial en 35 ml de dicloroetano (pH = 5) se le agregaron 7,4 g (35 mmol) de tris-acetoxi hidro borano de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se diluyó con 3 ml de agua. El valor del pH se ajustó con una solución acuosa de hidróxido de sodio en pH = 8-9. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, y se secaron con sulfato de magnesio. El producto en bruto deseado **2b** se obtuvo con un rendimiento de 78% (8,5 g, 17,9 mmol) como un aceite

52
193

amarillo. El producto en bruto **2b** se usó sin una purificación adicional.

MS-ESI: 475 ($M^+ + 1$, 81).

c) Síntesis de N-[2-(2-benciloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida (2c)

A una solución de 5,08 g (10,7 mmol) de **2b** en bruto en 50 ml de piridina se le agregaron 4,37 g (42,8 mmol) de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se vertió en acetato de etilo helado. La fase orgánica se lavó con agua, se diluyó en hidrógeno sulfato de sodio acuoso, agua y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:8 $\rightarrow$ 1:4). El producto deseado **2c** se obtuvo con un rendimiento de 79% (4,36 g, 8,45 mmol).

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

Análisis elemental: C 72,22% H 5,86% F 3,68% N 2,72%

Determinado: C 72,20% H 5,87% F 3,67% N 2,71%

d) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-(2-hidroxi-5-metoxi-bencil)-acetamida (2d)

La atmósfera sobre una solución agitada de 2,58 g (5 mmol) de 4-fluoro-2-nitro-1-fenoxi-benceno, con 5-metoxi-2-hidroxi-1-tosiloxi-fenilo y una cantidad catalítica de paladio sobre carbón en 35 ml de iso-propanol a 20°C, se saturó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó vigoroso-

nd

samente a 25°C por 7 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre celite. El solvente se evaporó del filtrado. Se agregaron 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de agua y 10 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto **2d** se usó sin purificarlo. El producto en bruto deseado **2d** se obtuvo con un rendimiento de 89% (1,7 g, 4,45 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 382 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 69,28% H 5,29% F 4,98% N 3,67%

Determinado: C 69,25% H 5,30% F 4,97% N 3,66%

Ejemplo 3

a) **Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-[2-(2-mesiloxi-etoxi)-5-metoxi bencil]acetamida (3a), que corresponde al compuesto 4c o 13**

A una solución agitada vigorosamente de 38,1 g (100 mmol) de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-(2-hidroxí-5-metoxi-bencil)-acetamida (Biorg. Med. Chem., (2004), 12, 423) y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio en 350 ml de DMF a 0°C se le agregaron 27,3 g (125 mmol) de 1,2-bis-metansulfoniloxi-etano ((J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300-4315)) en 50 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 6,5 horas. Se evaporó el

solvente. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:6 → 1:2). El producto deseado **3a** se obtuvo con un rendimiento de 85% (42,8 g, 85 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 505 ($M^+ + 1$, 78).

Análisis elemental: C 59,63% H 5,20% F 3,77% N 2,78%

Determinado: C 59,62% H 5,21% F 3,76% N 2,78%

Ejemplo 4

a) Síntesis de 5-metoxi-2-(2-mesiloxietoxi)-benzaldehído (4a)

A una solución agitada vigorosamente de 15,2 g (100 mmol) de 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio en 350 ml de DMF a 0°C se le agregaron 27,3g (125 mmol) de 1,2-bis-metansulfoniloxi-etano ((J. Med. Chem.; 47; 17; (2004); 4300-4315) en 50 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 5 horas. Se evaporó el solvente. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron

con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:6, acetato de etilo $\rightarrow$ 1:2). El producto deseado **4a** se obtuvo con un rendimiento de 78% (21,4 g, 78 mmol) como un aceite amarilllo.

MS-ESI: 275 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 48,17% H 5,14%

Determinado: C 48,19% H 5,15%

b) Síntesis de (5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-(5-metoxi-2-[2-(mesiloxi)-etoxi]-bencil)-amina (4b)

A una solución agitada de 9,1 g (45 mmol) de **1b**, 12,3 g (45 mmol) de **4a** y una gota de ácido glacial en 60 ml de dicloroetano (pH = 5) se le agregaron 14,8 g (70 mmol) de tris-acetoxi hidro borano de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se diluyó con 5 ml de agua. El valor de pH se ajustó con una solución acuosa de hidróxido de sodio en pH = 8-9. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, y se secaron con sulfato de magnesio. El producto en bruto deseado **4b** se obtuvo con un rendimiento de 62% (12,9 g, 27,9 mmol) como un aceite amarillo. El producto en bruto **4b** se usó sin una purificación adicional.

MS-ESI: 463 ($M^+ + 1$, 65).

c) **N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-mesiloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (4c)**, que corresponde al compuesto 3a o 13

A una solución de 4,94 g (10,7 mmol) de **4b** en bruto en 50 ml de piridina se le agregaron 4,37 g (42,8 mmol) de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se vertió en acetato de etilo helado. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:8 $\rightarrow$ 1:4). El producto deseado **4c** se obtuvo con un rendimiento de 80% (4,3 g, 8,56 mmol).

MS-ESI: 504 ($M^+ + 1$, 78).

Análisis elemental: C 59,63% H 5,20% F 3,77% N 2,78%

Determinado: C 59,61% H 5,19% F 3,79% N 2,77%

Ejemplo 5

a) **Síntesis de 5-metoxi-2-(2-tosiloxi-etoxi)-benzaldehído (5a)**

A una solución agitada vigorosamente de 15,2 g (100 mmol) de 2-hidroxí-5-metoxi-benzaldehído y 42,4 g (130 mmol) de carbonato de cesio en 350 ml de DMF a 0°C se le agregaron 46,3 g (125 mmol) de bis-toluen sulfonato de etilenglicol (Aldrich) en 50 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 5 horas. Se evaporó el

solvente. Se agregaron 200 ml de agua y 200 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:6, acetato de etilo → 1:2). El producto deseado **5a** se obtuvo con un rendimiento de 75% (26,3 g, 75 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 351 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 58,27% H 5,18%

Determinado: C 58,27% H 5,17%

b) Síntesis de (5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-(5-metoxi-2-[2-(tosiloxi)-etoxi]-bencil)-amina (5b)

A una solución agitada de 9,1 g (45 mmol) de **1b**, 15,8 g (45 mmol) de **5a** y una gota de ácido glacial en 60 ml de dicloroetano (pH = 5) se le agregaron 14,8 g (70 mmol) de tris-acetoxi hidro borano de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se diluyó con 5 ml de agua. El valor de pH se ajustó con una solución acuosa de hidróxido de sodio en pH = 8-9. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina, y se secaron con sulfato de magnesio. El producto en bruto deseado **5b** se obtuvo con un

rendimiento de 71% (17,2 g, 32,0 mmol) como un aceite amarillo. El producto en bruto **5b** se usó sin una purificación adicional.

MS-ESI: 539 ($M^+ + 1$, 64).

c) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-tosiloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (5c)

A una solución de 5,75 g (10,7 mmol) de **5b** en bruto en 50 ml de piridina se le agregaron 4,37 g (42,8 mmol) de anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se vertió en acetato de etilo helado. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:8 $\rightarrow$ 1:4). El producto deseado **5c** se obtuvo con un rendimiento de 74,5% (4,62 g, 7,97 mmol).

MS-ESI: 581 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 64,24% H 5,22% F 3,28% N 2,42%

Determinado: C 64,22% H 5,23% F 3,26% N 2,41%

Ejemplo 6

a) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-bromo-etoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (6a)

A una solución agitada de 1,69 g (5,1 mmol) de CBr_4 y 2,89 g (11 mmol) de PPh_3 en diclorometano seco (35 ml) se le agregaron 2,04 g (4,8 mmol) de (**1e**) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó

130

durante la noche, luego se diluyó con éter y se filtró a través de un embudo sinterizado. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de hexano-acetato de etilo 6:1 → 2:1). El producto deseado **6a** se obtuvo con un rendimiento de 64% (1,37 g, 3,07 mmol).

MS-ESI: 446 ($M^{Br^{79}+} + 1$, 100).

Análisis elemental: C 59,21% H 4,74% F 4,26% N 3,14%

Determinado: C 59,20% H 4,74% F 4,25% N 3,13%

Ejemplo 7

a) Síntesis de 2-(2-hidroximetil-4-metoxi-fenoxi)-etanol

A una solución agitada de 7,7 g (50 mmol) de 2-hidroximetil-4-metoxi-fenol (Rarechem) y 4,0 g (100 mmol) de hidróxido de sodio en 300 ml etanol y 150 ml de agua se le agregaron 5,6 g (70 mmol) de 2-cloro etanol a 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó usando HCl 3 N a pH = 7. El volumen de la mezcla se redujo hasta un quinto del volumen inicial. Se le agregó diclorometano al residuo. La mezcla se filtró, y el filtrado se diluyó con 150 ml de agua y 150 ml diclorometano. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con 200 ml diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en

(31)

bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de hexano: acetato de etilo 1:1 → hexano: acetato de etilo: metanol 1:10:0,1). El producto deseado **7a** se obtuvo con un rendimiento de 65% (6,44 g; 32,5 mmol).

MS-ESI: 199 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 60,59% H 7,12%

Determinado: C 64,22% H 5,23%

b) Síntesis de 2-(2-metansulfoniloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil éster de ácido metansulfónico

A una solución de 6,41 g (32,3 mmol) de **7a** y 13,9 g (106 mmol) de diisopropil etil amina en 25 ml de diclorometano se le agregaron 9,7 g (85 mmol) de cloruro de mesilo en 5 ml de diclorometano por goteo a -10°C . La mezcla de reacción agitada se calentó a temperatura ambiente por un periodo de 4 horas y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:4 → 1:1). El producto deseado **7b** se obtuvo con un rendimiento de 72% (8,25 g, 23,3 mmol) como un aceite amarillo. MS-ESI: 355 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 40,67% H 5,12%

Determinado: C 40,70% H 5,13%

c) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-mesiloxi-

132

etoxi)-5-metoxi-bencil]-acetamida (7c)

A una solución de 1,01 g (5 mmol) de **1b** y 4,24 g (13,0 mmol) de carbonato de cesio en 50 ml de DMF a 0°C se le agregaron 531 mg (1,5 mmol) de **7b** en 2 ml de DMF por goteo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 5 horas. Se evaporó el solvente. Se agregaron 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces, cada una con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de agua y 10 ml de solución salina. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó. El producto en bruto se diluyó en 5 ml de piridina. Se agregaron 2,17 g (21,0 mmol) anhídrido de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se vertió en acetato de etilo helado. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, y se secó con sulfato de magnesio. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (gradiente de acetato de etilo: hexano 1:8 → 1:4). El producto deseado **7c** se obtuvo con un rendimiento de 72% (543 mg, 1,08 mmol) como un aceite amarillo.

MS-ESI: 504 ($M^+ + 1$, 89).

Análisis elemental: C 59,63% H 5,20% F 3,77% N 2,78%

Determinado: C 59,61% H 5,21% F 3,77% N 2,78%

Ejemplo 8

a) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2-[^{18}F]fluo-

roetoxi)-5-metoxibencil)acetamida (8a) a través del compuesto 17.

En un recipiente Wheaton (5 ml) cargado con 2,5 mg de Kryptofix 222, se colocaron 0,75 ml de acetonitrilo y 0,5 mg de carbonato de potasio y agua que contenía flúor (2,5 GBq, 250 µl). El solvente se eliminó por calentamiento a 120°C por 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como se describió con anterioridad. Este paso se repite una vez más. Se agrega una solución de 7 (2 mg) en 0,705 ml de DMF anhidro. Después de calentar a 130°C por 30 minutos, la mezcla de reacción en bruto se analiza por HPLC analítica: ACE3-C18 50 mm * 4,6 mm; solvente: 5% de acetonitrilo-95% de acetonitrilo en agua en 7 minutos, flujo: 2 ml/minuto. El producto marcado con F-18 **1g** se confirma por co-inyección con la referencia de flúor no radiactivo F-19 en la HPLC analítica. El producto en bruto (221 MBq) se purificó por HPLC preparativa en columna: ACE5-C18-HL 250 mm * 10 mm; solvente: 62% de acetonitrilo-38% de agua, isocrático por 20 minutos, flujo: 3 ml/minuto. El producto deseado **1g** se obtuvo (55 MBq) y se confirmó nuevamente por co-inyección con la referencia de flúor no radiactivo F-19 en la HPLC analítica.

Ejemplo 9

a) Síntesis de 5-metoxi-2-(2-triisopropilsilaniloxi-etoxi)-fenil]-metanol

El procedimiento general A se aplicó a (2-bromo-etoxi)-triisopropil-silano (J. Med. Chem.; 47; 25; 2004; 6124-6127) y 2-hidroximetil-4-metoxi-fenol (Aldrich). El compuesto deseado **9a** se obtuvo con un rendimiento de 87%.

MS-ESI: 355 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 64,36% H 9,67%

Determinado: C 64,38% H 9,68%

b) Síntesis de [2-(2-bromometil-4-metoxi-fenoxi)-etoxi]-triisopropil-silano (9b)

El procedimiento general B se aplicó a **9a**. El compuesto deseado **9b** se obtuvo con un rendimiento de 73% (14,6 mmol; 6,07 g).

MS-ESI: 418 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 54,67% H 7,97%

Determinado: C 54,68% H 7,96%

c) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[5-metoxi-2-(2-triisopropilsilaniloxy-etoxi)-bencil]-acetamida (9c)

El procedimiento general C se aplicó a N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida y **9b**. El compuesto deseado **9c** se obtuvo con un rendimiento de 56% (3,27 g; 5,61 mmol).

MS-ESI: 583 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 68,13% H 7,62%

Determinado: C 68,14% H 7,63%

d) Síntesis de 1e from 9c

El procedimiento general D se aplicó a **9c**. El compuesto

deseado **1e** se obtuvo con un rendimiento de 89% (2,67 mmol, 1,14 g).

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 67,75% H 5,69% N 3,29%

Determinado: C 67,74% H 5,70% N 3,29%

Ejemplo 10

a) Síntesis de 2-(2-aliloxi-etoxi)-5-metoxi-fenil]-metanol (10a).

El procedimiento general A se aplicó a 3-(2-bromo-etoxi)-prop-1-eno (Chem. Soc. Jpn.; 55; 5; 1982; 1498-1503) y 2-hidroximetil-4-metoxi-fenol (Aldrich). El compuesto deseado **10a** se obtuvo con un rendimiento de 75% (22,5 mmol; 5,4 g).

MS-ESI: 239 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 65,53% H 7,61%

Determinado: C 65,54% H 7,60%

b) Síntesis de 1-(2-aliloxi-etoxi)-2-bromometil-4-metoxi-benceno (10b).

El procedimiento general B se aplicó a **10a**. El compuesto deseado **10b** se obtuvo con un rendimiento de 67% (13,4 mmol; 4,03 g).

MS-ESI: 301/303 ($M^+ + 1$, 80).

Análisis elemental: C 51,84% H 5,69%

Determinado: C 51,83% H 5,70%

c) Síntesis de N-[2-(2-aliloxi-etoxi)-5-metoxi-bencil]-N-(5-

36

fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida (10c)

El procedimiento general C se aplicó a N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-acetamida (Bioorg Med Chem, 12,2, (2004), 423-438) y **10b**. El producto deseado **10c** se obtuvo con un rendimiento de 49% (4,9 mmol; 2,28 g).

MS-ESI: 467 ($M^+ + 1$, 80).

Análisis elemental: C 69,66% H 6,06%

Determinado: C 69,64% H 6,07%

d) Síntesis de N-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil)-N-[2-(2-hidroxietoxi)-5-metoxi-bencil]acetamida (10d) (comparar 1e)

De acuerdo con un protocolo ligeramente modificado de Syn. Lett. (2003), 1061-1063, a una solución de 2 mmol (932 mg) de **10c** y 4 mmol de ácido N,N-dimetil barbitúrico en 10 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 0,04 mmol de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Se agregó éter dietílico y solución saturada de bicarbonato de sodio a 0°C. La mezcla de dos fases se agitó vigorosamente por 20 minutos. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, usando mezclas de solventes de acetato de etilo/hexano como gradientes. El compuesto deseado **10d** se obtuvo con un rendimiento de 84% (710 mg, 1,68 mmol).

MS-ESI: 426 ($M^+ + 1$, 100).

Análisis elemental: C 67,75% H 5,69% N 3,29%

Determinado: C 67,72% H 5,71% N 3,28%

e) Síntesis de 2-(2-([acetil-(5-fluoro-2-fenoxi-fenil) amino]-metil)-4-metoxi-fenoxi)-etil éster de ácido trifluoro-metansulfónico (10e)

A una solución de 426 mg (1 mmol) de 10d y 400 mg (5 mmol) de piridina en 6 ml de diclorometano seco se le agregaron por goteo 423 mg (1,5 mmol) de anhídrido de ácido trifluorosulfónico a -10°C . La mezcla de reacción se agitó por 6 horas y se vertió en una mezcla de éter dietílico-agua agitada vigorosamente. Se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, usando mezclas de solventes de acetato de etilo/hexano como gradientes. El compuesto deseado **10e** se obtuvo con un rendimiento de 77% (430 mg, 0,77 mmol).

MS-ESI: 559 ($M^+ + 1$, 100).

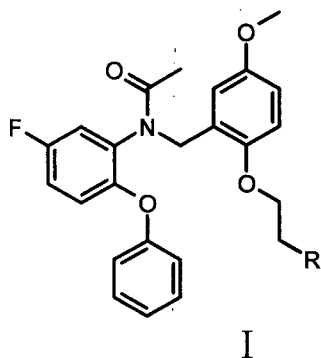
Análisis elemental: C 53,86% H 4,16% N 2,51%

Determinado: C 53,88% H 4,17% N 2,51%

138

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



donde

R, en cada caso, se selecciona independientemente del grupo que comprende

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$

b) cloro,

c) bromo o

d) iodo,

y donde L se selecciona del grupo que comprende

a) alquilo ramificado y no ramificado

b) perhalo alquilo

c) aralquilo

d) alquil-fenilo

e) (di-alquil)-fenilo

f) (tri-alquil)-fenilo

g) (alcoxi-fenilo)

h) (nitro-fenilo)

i) (halo-fenilo)

j) naftilo, y

k) heteroarilo,

con la salvedad de que L no es (para-metil)-fenilo.

2.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
donde

R es

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$

b) bromo o

c) cloro.

3.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1-2, donde

R es

a) $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{L}$ o

b) bromo.

4.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, donde

L es

a) metilo

b) trifluormetilo

b) nonafluorobutilo

c) (nitro-fenilo)

d) (halo-fenilo)

e) C_1-C_6 alquifenilo o

140

f) (2,4,6-C₁-C₆ trialquil)fenilo,

con la salvedad de que L no es (para-metil)-fenilo.

5.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4,
donde

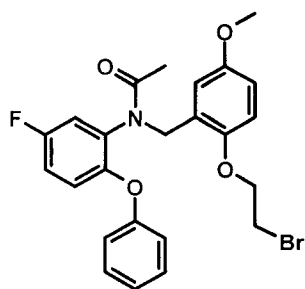
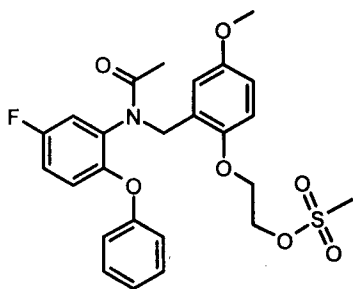
L es

a) metilo

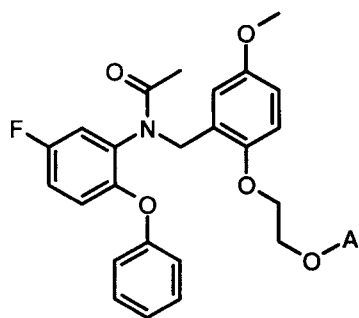
b) trifluórmetilo o

c) nonafluorobutilo.

6.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes, representado por una de las
siguientes estructuras:



7.Un compuesto de la fórmula II:



II

donde

A se selecciona del grupo que comprende:

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3
- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) C(O)-Q
- e) C(O)O-E
- f) $-(\text{R}^2\text{-fenilo})$
- g) $-((\text{R}^2)_2\text{-fenilo})$
- h) tetrahidropiraniolo
- i) (1-alcoxi)-alquilo
- j) (1-alcoxi)-cicloalquilo
- k) alilo y
- l) *ter*-butilo,

donde G se selecciona del grupo que comprende

- a) fenilo
- b) alcoxiolo
- c) dimetoxifenilo
- d) nitrofenilo

142

- e) halofenilo
 - f) di-halofenilo
 - g) cianofenilo
 - h) p-bifenilo
 - i) acilaminofenilo
 - j) trifenilo
 - k) (metoxifenil)fenilo
 - l) di(metoxifenil)fenilo
 - m) α -naftildifenilo, y
 - n) hidrógeno,
- y Q se selecciona del grupo que comprende
- a) hidrógeno
 - b) C_1-C_5 alquilo ramificado y no ramificado
 - c) halometilo
 - d) dihalometilo
 - e) trihalometilo
 - f) fenilo
 - g) bifenilo
 - h) trifenilmetoximetilo y
 - i) fenoximetilo,
- y E se selecciona del grupo que comprende
- a) alquilo inferior ramificado y no ramificado
 - b) metoximetilo
 - c) vinilo
 - d) alilo

(43)

- e) bencilo
- f) metoxifenilo
- g) dimetoxifenilo y
- h) nitrofenilo,

y donde R^1 se selecciona del grupo que comprende:

- a) alquilo inferior ramificado y no ramificado,
- b) fenilo, y
- c) bencilo,

y donde R^2 se selecciona del grupo que comprende:

- a) metoxilo,
- b) nitro,
- c) halo, y
- d) ciano.

8.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde A se selecciona del grupo que comprende

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3
- c) CH_2-G
- d) tetrahidropiraniolo
- e) alilo y
- f) ter-butilo.

9.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde A se selecciona del grupo que comprende

- a) hidrógeno
- b) SiR^1_3

144

- c) $\text{CH}_2\text{-G}$
- d) tetrahidropiraniolo, y
- e) *ter*-butilo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde

G se selecciona del grupo que comprende

- a) fenilo
- b) metoxilo
- c) *p*-metoxifenilo
- d) *p*-nitrofenilo
- e) *p*-clorofenilo, y
- f) trifenilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde G se selecciona del grupo que comprende

- a) fenilo,
- b) metoxilo, y
- c) *p*-metoxifenilo.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-11, donde Q se selecciona del grupo que comprende

- a) hidrógeno
- b) metilo
- c) fenilo, y
- d) fenoximetilo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

149

12, donde Q se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo, y
- b) fenilo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-13, donde E se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo
- b) ter-butilo
- c) metoximetilo, y
- d) fenilo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde E se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo
- c) ter-butilo, y
- b) fenilo

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-15, donde R¹ se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo
- b) etilo
- c) isopropilo
- d) ter-butilo
- e) fenilo, y
- f) bencilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

146

16, donde R^1 se selecciona del grupo que comprende

- a) metilo
- b) etilo
- c) isopropilo
- d) ter-butilo, y
- e) fenilo.

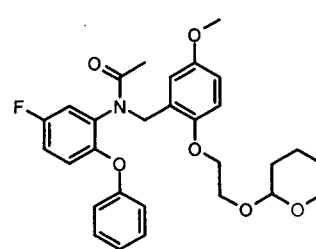
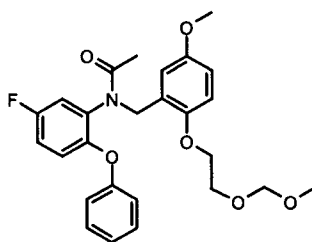
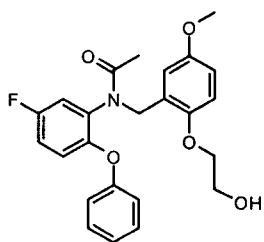
18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-17, donde R^2 se selecciona del grupo que comprende

- a) metoxilo
- b) nitro, y
- c) cloro.

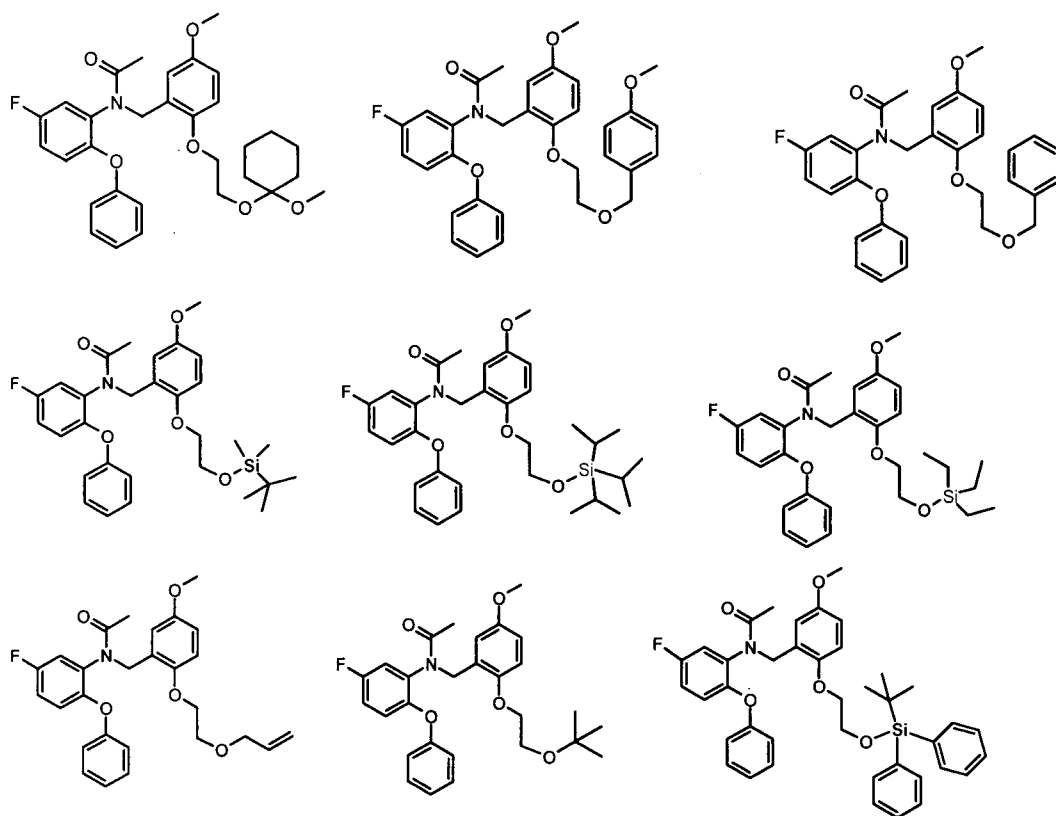
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, donde R^2 se selecciona del grupo que comprende

- a) metoxilo, y
- b) nitro.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-19, representado por una estructura seleccionada del grupo que comprende

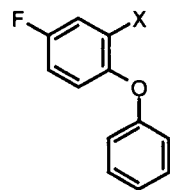


147



21. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 ó 7-20, o un compuesto de fórmula I donde L es (para-metil)-fenilo, que comprende los siguientes pasos:

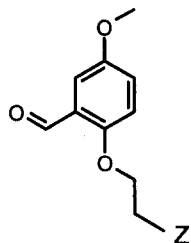
a) realizar la N-alquilación reductiva de un compuesto de fórmula III:



III

con un aldehído de fórmula IV

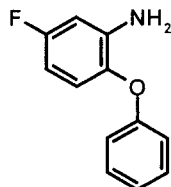
148



IV

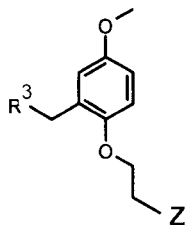
y luego realizar una N-acetilación, o

b) realizar la N-alquilación de una anilina de fórmula V:



V

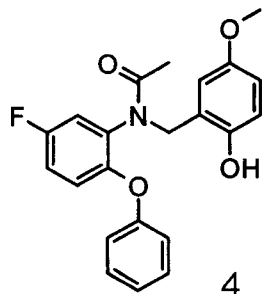
con un electrófilo de fórmula VI



VI

y luego realizar una N-acetilación, o

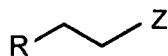
c) alquilar un fenol 4



4

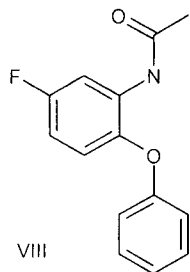
149

con un electrófilo de fórmula VII



VII , o

d) realizar la N-alquilación del compuesto de fórmula VIII



con un electrófilo de fórmula VI,

donde

X es

a) nitro o

b) amino, y

Z se selecciona independientemente del grupo que comprende

a) R,

b) tosilo, y

c) O-A, y

donde R y A son como se los define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y 7-9, y donde R³ se selecciona independientemente del grupo que comprende

a) R, y

b) tosilo,

donde R tiene los valores que se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

150

22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21,

donde Z se selecciona del grupo que comprende

- a) metansulfoniloxilo
- b) trifluorometansulfoniloxilo
- c) nonafluorobutansulfoniloxilo
- d) tosilo
- e) bromo, y
- f) O-A,

donde A tiene los valores que se definen en cualquiera de las reivindicaciones 7-9.

23. El proceso de acuerdo con la reivindicación 22,

donde Z se selecciona del grupo que comprende

- a) metansulfoniloxilo
- b) trifluorometansulfoniloxilo
- c) nonafluorobutansulfoniloxilo
- d) tosilo
- e) bromo
- f) hidroxilo
- g) (ter-butil dimetil)sililo
- h) (triisopropil)sililo
- ii) fenil-metil)oxilo
- jj) (2-tetrahidropiranyl)oxilo, y
- kk) ter-butilo.

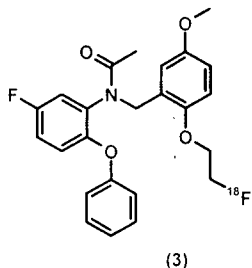
24. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, donde R^3 es

151

a) R,

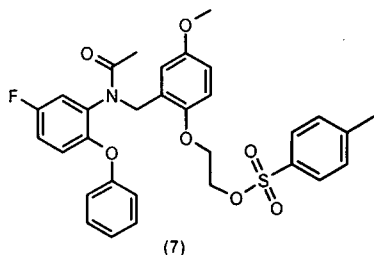
donde R tiene los valores que se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

25. Un proceso para preparar el compuesto 3



caracterizado porque comprende

a) hacer reaccionar el compuesto 7



con aniones ¹⁸F,

a temperaturas en el rango de entre 121°C y 160°C, y
opcionalmente, al obtener el compuesto 3, agregar un ácido,
o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula I, como se lo
define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, con
aniones ¹⁸F, a temperaturas en el rango de entre 50°C y
160°C.

26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25,
donde

152

a) el compuesto 7 se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 121°C y 150°C , y opcionalmente, al obtener el compuesto 3, se agrega al menos un ácido mineral que tiene una concentración en el rango de entre 0,5 N y 6 N,

o

b) un compuesto de fórmula I se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 75°C y 150°C .

27. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-26, donde

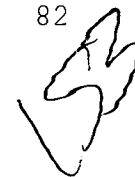
a) el compuesto 7 se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 121°C y 140°C , y opcionalmente, al obtener el compuesto 3, se agrega al menos un ácido mineral que tiene una concentración en el rango de entre 2 N y 6 N,

o

b) un compuesto de fórmula I se hace reaccionar con aniones ^{18}F a temperaturas en el rango de entre 85°C y 140°C .

28. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25-27, caracterizado porque, en cada una de las reacciones a) y b), la reacción con aniones ^{18}F se realiza durante un período en el rango de entre 1 y 60 minutos, preferiblemente entre 5 y 50 minutos, más preferiblemente entre 10 y 40 minutos.

29. Una composición que comprende un compuesto de



acuerdo con la fórmula I, preferiblemente como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, y un vehículo o un diluyente aceptable para uso farmacéutico.

30. Un conjunto de elementos (*kit*) que comprende un recipiente sellado que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula I, preferiblemente como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde más preferiblemente, dicho recipiente sellado contiene una cantidad predeterminada de dicho compuesto.

31. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para uso como fármaco.

32. El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, como se lo define en cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para la fabricación de un agente de diagnóstico por imágenes.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, donde dicho agente de diagnóstico por imágenes es para el diagnóstico por imágenes de enfermedades del sistema nervioso central.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente 53548AWO	PROCEDER Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional PCT/EP 2007/006148	Fecha de Presentación Internacional (día/mes/año) 06.07.2007	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 04.09.2007
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP INV. C07C233/88		
Solicitante BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

- Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.
- Este INFORME comprende, en total, 6 hojas, incluida esta carátula.
- Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:
 - ☐ (remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional) en total ☐ hojas; aquí se trata de:
 - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales se basa este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modificación por los motivos indicados en el campo N° 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Internacional en la versión presentada originalmente.
 - ☐ (remitidos solo a la Oficina Internacional) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico(s) que contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondientes tal como está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas administrativas).

- Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo N° I	Fundamento del informe
☐	Campo N° II	Prioridad
☐	Campo N° III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☐	Campo N° IV	Carencia de unidad de la invención
☒	Campo N° V	Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y aclaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
☐	Campo N° VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo N° VII	Carencias específicas de la solicitud internacional
☒	Campo N° VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud 2008.04.25	Fecha de confección de este informe 09.09.2008
Nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel. (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Autorizado Ginoux, Claude Tel: +31 70 340-0

SS

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre
 - ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada
 - ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
 - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4(a))
 - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)
2. Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en *(las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como invitación según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):*

Descripción, páginas

1-47 en la versión presentada originalmente

Reivindicaciones, N°

1-33 en la versión presentada originalmente

- ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.
3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°: 29, 30
 - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe, dado que se considera que las mismas exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.
 - ☐ Descripción: páginas
 - ☐ Reivindicaciones N°:
 - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
 - ☐ Listado de secuencias (*especificar*):
 - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias (*especificar*):
 5. ☐ Este informe ha sido confeccionado tomando en consideración la rectificación de un **error obvio** autorizada por o notificada a este Organismo según la regla 91 (regla 70.2(e)).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Referencia Internacional
PCT/EP 2007/006148

Campo Nº V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

56

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-33</u>
	No	Reivindicaciones:	
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-33</u>
	No	Reivindicaciones:	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	<u>1-33</u>
	No	Reivindicaciones:	

2. Antecedentes y declaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud Internacional

Sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones o acerca de la cuestión de si las reivindicaciones están plenamente apoyadas por la descripción, se observa lo siguiente:

ver hoja adjunta

15X

Acerca del ítem V

- 1 Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: ZHANG M-R ET AL: "Development of a New Radioligand, N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2- ^{18}F fluoroetil-5-metoxibencil)acetamida, para PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol 47, N° 9, 22 de abril de 2004 (2004.04.22), pp. 2228 – 2235, XP002997542, ISSN: 0022-2623, mencionado en la solicitud

D2: US 2004/138310 A1 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL), 15 de julio de 2004 (2004.07.15)

- 2 El documento D1, considerado como el representante más relevante del estado de la técnica, da a conocer la preparación del compuesto (3) (^{18}F fluoroetil-DAA1106 o N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-(2- ^{18}F fluoroetoxi)-5-metoxibencil)acetamida). Está particularmente indicado que el compuesto puede ser obtenido mediante un procedimiento directo que consiste en calentar un intermediario de tosilato (7) con aniones ^{18}F a una temperatura entre 30 °C y 120 °C. No obstante, precisa que operando a tales temperaturas los rendimientos radioquímicos no son reproducibles y que la purificación era frecuentemente difícil (ver D1, pp. 2230, columna izquierda, párrafo 1). Otro procedimiento, también dado a conocer en D2, (ver ejemplo 4), consiste en una reacción en dos pasos que involucran la preparación de un intermediario radioactivo bromuro de 2- ^{18}F -fluoroetilo seguida, con preferencia, por la alquilación de N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metoxibencil)acetamida. Sin embargo, este procedimiento requiere preparar el intermediario radioactivo en el momento y resulta en un rendimiento radioquímico general bajo.

Por ello, el objeto de la reivindicación independiente 25 difiere en que el intermediario de tosilato (7) se hace reaccionar con aniones ^{18}F a una temperatura del rango de 121 °C a 160 °C, o en que se utilizan DAA1106 sustituidos en distinta forma en lugar del intermediario de tosilato. Por ello, el objeto de la reivindicación 25 es novedoso (Artículo PCT 33(2)).

- 2.1 La utilización del procedimiento de radiofluorinación de la reivindicación 25 lleva al compuesto (3) con una cantidad menor de subproductos, como está demostrado en los datos de HPLC de las figuras 1a – 5b.

El problema a resolver por la presente invención puede ser considerado como la provisión de un procedimiento mejorado, al mismo tiempo sencillo y eficiente, para la preparación de ^{18}F fluoroetil-DAA1106.

- 2.2 La solución a este problema sugerida por la reivindicación 25 de la presente solicitud se considera como involucrando una actividad inventiva (Artículo PCT 33(3)) por las siguientes razones: a la luz de la enseñanza del estado de la técnica (D1, ver arriba), un experto en la materia no ha considerado la utilización un procedimiento en un paso que implique aniones ^{18}F , por lo cual resulta inesperado que el problema puede ser resuelto de esta manera, procediendo a 151 – 160 °C y utilizando el compuesto (7), o utilizando como reactivo un intermediario distinto al del de la fórmula (I).

- 2.3 Las reivindicaciones 26 – 28 son dependientes de la reivindicación 25 y, como tales, cumplen los requisitos del PCT con respecto a la novedad y la actividad inventiva.

- 3 Los compuestos acordes con la reivindicación 1 que responden a la fórmula (I) y las reivindicaciones dependientes 2 – 6 representan materiales de partida novedosos para la preparación de ^{18}F fluoroetil-DAA1106. A la luz del estado de la técnica discutido anteriormente, no es obvio considerar estos compuestos como materiales de partida alternativos útiles para el compuesto (7). Se reconoce entonces también una actividad inventiva para el objeto de estas reivindicaciones.

58

- 4 Las reivindicaciones 7 – 20 se refieren a otros novedosos compuestos de etil-DAA1066 sustituidos en 2 que son intermediarios para la preparación de los compuestos acordes con la reivindicación 1 que responden a la fórmula (I). Se puede reconocer también novedad y actividad inventiva para los objetos de estas reivindicaciones.
- 4.3 Las reivindicaciones 21 – 24 dan a conocer procedimientos para la preparación de compuestos que responden a las fórmulas (I), (II) y (7). Se puede reconocer novedad y actividad inventiva frente a D1 (ver p. 2233, columna izquierda, párrafo 5), puesto que el $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ utilizado en D1 para la preparación de (7) no está contemplado como reactivo VII en el procedimiento c) de la reivindicación 21.
- 5 Las reivindicaciones 29 – 33 están caracterizadas por la utilización de compuestos que responden a la fórmula (I), tal como están definidos en las reivindicaciones 1 – 6. Sus objetos se consideran novedosos e involucrando una actividad inventiva (no obstante, ver punto VIII con respecto a las reivindicaciones 29 y 30).

Acerca del ítem VIII

La formulación de la definición de R en la reivindicación 1 implica que están presentes más que 1 sustituyente de este tipo en la fórmula (I), lo que aparentemente no es el caso. Esta definición lleva una falta de claridad acerca del alcance de la reivindicación (Artículo PCT 6).

El uso de la expresión “preferentemente como está definido en alguna de las reivindicaciones 1 – 6” en el texto de las reivindicaciones 29 y 30 lleva al lector a dudar del alcance real de estas reivindicaciones, haciendo poco clara la definición del objeto de tales reivindicaciones.

Tampoco está claro cómo el procedimiento descrito en el ejemplo 2 bajo d) en la página 38 de la descripción puede llevar al compuesto N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-hidroxi-5-metoxibencil)acetamida, identificado como (2d) y correspondiente a la fórmula (4) de la descripción, pp. 3 y 15.

El siguiente tema brinda más faltas de claridad en la presente solicitud:

El uso de diferentes referencias en la identificación de los mismos compuestos (por ejemplo, (3a), (4c), (7c) y 13; (1g), (3) y 8a; (1e), (16) y (10d) ...) causa confusión en la descripción. Más aún, la nomenclatura utilizada no es siempre consistente (comparar, por ejemplo, (3a) y (4c)).

En la página 36, el uso de “1g” en el ejemplo 1, paso g) (final del renglón 4) parece incorrecto.

En la página 36, ejemplo 10, paso g), no existe indicación de la naturaleza del material de partida.

Parece haberse perdido una palabra (posiblemente “amonio”) entre “tetraalquil” e “hidroxido(s)” en la descripción, p. 26 (renglón 5 bajo el esquema 8), p. 27 (renglón 4 bajo el esquema 9) y p. 29 (renglón 4 desde el renglón final).

La referencia al estado de la técnica en la página 3 no parece correcta. El procedimiento descrito en el esquema 3 está también revelado en D1.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

159

Applicant's or agent's file reference 53548AWO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2007/006148	International filing date (day/month/year) 06.07.2007	Priority date (day/month/year) 04.09.2006	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C233/88			
Applicant Bayer Schering Pharma AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2008-04-25		Date of completion of this report 09.09.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized officer Ginoux, Claude Telephone No. +31 70 340-0	



INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No. **160**
PCT/EP2007/006148

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-47 as originally filed

Claims, Numbers

1-33 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No. **61**
PCT/EP2007/006148

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-33</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-33</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-33</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V.

- 1 Reference is made to the following documents:

D1 : ZHANG M-R ET AL: "Development of a New Radioligand, N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[¹⁸F]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.

WASHINGTON, US, vol. 47, no. 9, 22 April 2004 (2004-04-22), pages 2228-2235, XP002997542 ISSN: 0022-2623, cited in the application

D2 : US 2004/138310 A1 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15)

- 2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses the preparation of compound (3) ([¹⁸F]fluoroethyl-DAA1106 or N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-(2-[¹⁸F]fluoroethoxy)-5-methoxybenzyl)acetamide). It is in particular indicated that the compound can be obtained by a direct method consisting in heating a tosylate intermediate (7) with ¹⁸F anions at a temperature between 30°C and 120°C. It however precises that by operating at such temperatures the radiochemical yields were not reproducible and that purification was often difficult (see D1, page 2230, left-hand column, 1st paragraph). Another method, also disclosed in D2 (see example 4), consisting of a 2-step reaction involving the preparation of a radioactive intermediate 2-[¹⁸F]-fluoroethyl bromide followed by the alkylation of N-(5-Fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxybenzyl)acetamide was therefore preferred. This method however requires to prepare the radioactive intermediate just in time and results in a low overall radiochemical yield.

From this, the subject-matter of independent claim 25 differs in that the tosylate intermediate (7) is reacted with ¹⁸F anions at a temperature in the range of 121°C to 160°C, or in that different 2-substituted ethyl-DAA1106 are used instead of the tosylate intermediate. The subject-matter of claim 25 is therefore novel (Article 33(2) PCT).

- 2.1 The use of the radiofluorination process of claim 25 leads to compound (3) with a lower amount of by-products as demonstrated by the HPLC data of figures 1a-5b.

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of an improved process, at the same time simple and efficient, for the preparation of [^{18}F]fluoroethyl-DAA1106.

- 2.2 The solution to this problem proposed in claim 25 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: in view of the teaching of the prior art (D1, see above) a skilled person would have not considered using a one-step method involving ^{18}F anions, it is therefore unexpected that the problem can be solved in this way by proceeding at a temperature of 121-160°C using compound (7) or by using a different intermediate of formula (I) as reagent.
- 2.3 Claims 26-28 are dependent on claim 25 and as such also meet the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step.
- 3 The compounds of formula (I) according to claim 1 and dependent claims 2-6 represent novel starting material for the preparation of [^{18}F]fluoroethyl-DAA1106. In view of the available prior art discussed above, it would not be obvious to consider these compounds as useful alternative starting material for compound (7). An inventive step is therefore acknowledged for the subject-matter of these claims also.
- 4 Claims 7-20 are concerned with other new 2-substituted ethyl-DAA1106 compounds which are intermediates for the preparation of the compounds of formula (I) according to claim 1. Novelty and inventive step can also be acknowledged for the subject-matter of these claims.
- 4.3 Claims 21-24 disclose processes for the preparation of compounds of formula (I), (II) and (7). Novelty and inventive step can be acknowledged vis-à-vis D1 (see page 2233, left-hand column, 5th paragraph) since $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{OTs}$ which is used in D1 for the preparation of (7) is not contemplated as reagent VII in process c) of claim 21.
- 5 Claims 29-33 are characterized by the use of compounds of formula (I) as defined in claims 1-6. Their subject-matter is therefore regarded as novel and involving an inventive step (see however Point VIII regarding claims 29 and 30).

Re Item VIII.

The formulation of the definition of R in claim 1 implies that more than 1 substituent of this type is present in formula (I), which is apparently not the case. This definition leads to unclarity about the scope of the claim (Article 6 PCT).

The use of the expression "preferably as defined in any of claims 1-6" in the wording of claims 29 and 30 leaves the reader in doubt as to the real scope of these claims, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claims unclear, Article 6 PCT.

It is also not clear how the process described in Example 2 under d) on page 38 of the description can lead to the compound N-(5-Fluoro-2-phenoxy-phenyl)-N-(2-hydroxy-5-methoxy-benzyl)-acetamide identified as (2d) and corresponding to formula (4) of description pages 3 and 15.

The following matter brings further unclarity in the present application:

The use of different references for the identification of the same compounds (for instance (3a), (4c), (7c) and (13); (1g), (3) and (8a); (1e), (16) and (10d)...) brings confusion in the description. Moreover the nomenclature used is not always consistent (compare (3a) and (4c) for example).

On page 36, the use of "1g" in example 1, step g) (end of 4th line) seems incorrect.

On page 46, in example 10 step g) there is no indication of the nature of the starting material.

A word (possibly "ammonium") seems to be missing between "tetraalkyl" and "hydroxid(e)" on description page 26, (5th line under scheme 8), page 27 (4th line under scheme 9) and page 29 (4th line from bottom).

The prior art reference on page 3 does not seem correct. The process described in scheme 3 is rather disclosed in D1.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006148

165

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07C233/88 C07C309/66 C07F7/18

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. AMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

C07C C07F

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, MEDLINE

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación N°
A	ZHANG M-R ET AL: "Development of a New Radioligand, N-(5-fluoro-2-fenoxifenil)-N-(2-A18Fúfluoroetil-5-metoxibencil)acetamida, para PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON. US vol 47, N° 9, 22 de abril de 2004 (2004.04.22), pp. 2228 - 2235 XP002997542 ISSN: 0022-2623 mencionado en la solicitud *esquemas 1 - 3 *compuestos 5, 7	1-33
A	US 2004/138310 A1 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 15 de julio de 2004 (2004.07.15) párrafos [0008] - [0144]; reivindicaciones ejemplos 3. 4	1-33

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C	☒ Ver familia de patentes en el anexo
"A" Categorías particulares indicadas en publicaciones 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	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
19 de noviembre de 2007	27/11/2007
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado Ginoux, Claude

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006148

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Con referencia a reivindicación Nº
A	& US 6 870 069 B2 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 22 de marzo de 2005 (2005.03.22) mencionado en la solicitud	1-33

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/006148

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
US 2004138310 A1	15.07.2004	NINGUNO	
US 6870069 B2	22.03.2005	US 2004138310 B2	15.07.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/88 C07C309/66 C07F7/18

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)

C07C C07F

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, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHANG M-R ET AL: "Development of a New Radioligand, N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-Ä 18Füfluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor in Primate Brain" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 47, no. 9, 22 April 2004 (2004-04-22), pages 2228-2235, XP002997542 ISSN: 0022-2623 cited in the application * schemes 1-3 *compounds 5,7	1-33
A	US 2004/138310 A1 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) paragraphs [0008] - [0014]; claims; examples 3,4 -/--	1-33

☒ 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.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2007

Date of mailing of the international search report

27/11/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ginoux, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/006148

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	& US 6 870 069 B2 (SUZUKI KAZUTOSHI [JP] ET AL) 22 March 2005 (2005-03-22) cited in the application -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/006148

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004138310	A1	15-07-2004	NONE	
US 6870069	B2	22-03-2005	US 2004138310 A1	15-07-2004



No. 09-022307- -00000-0000

Fecha: 2009-03-04 16:44:02 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 170



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M Neva Cortes.

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 22307
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/006148
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4 6 2 9

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.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 24 ABR. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

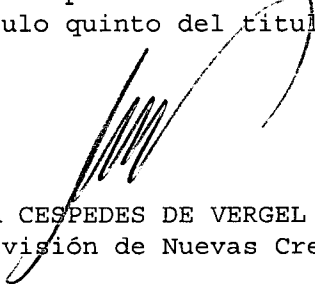
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 22307
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/006148
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 4 6 3 0

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince 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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

24 ABR. 2009