

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado J. IAN RAISBECK
 notificaciones.patentes@roclaw.co

ASUNTO	Radicación	09-23386
	Trámite	011
	Evento	378
	Actuación	519
	Oficio	19187
	Folios	016

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/008042
Fecha de Presentación Internacional 07 de Septiembre de 2007

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 258 a 551	06/Marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 552 a 586	06/Marzo/2009
Dibujos:	Folios 588 a 599	06/Marzo/2009
Prioridad:	EP 06090166.7	08/Septiembre/2006
	EP 07090079.0	23/Abril/2007

2. Análisis de la Prioridad

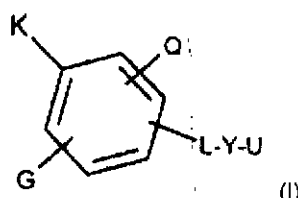
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Agentes que comprenden compuestos marcados con ¹⁸F y métodos relacionados".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos compuestos apropiados para radiomarcarse o que ya están radiomarcados con halógenos, mas específicamente con ^{18}F , un método para preparar estos compuestos, útiles como agentes de diagnostico por imágenes y composiciones que comprende estos compuestos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula (I) y una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato, o prodroga del mismo.



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 51/08, 51/04; C 07 K 7/06, 255/58.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D.486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 38 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 43 - 44 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Título

El título es muy general y no define el objeto de la solicitud. Se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria, la cual corresponda a la específica definición de la materia reivindicada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

El capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso porque la definición de la invención en término de sustituyentes "alquilo", "arilo", "heteroarilo", entre otros, son géneros funcionales que no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. Esto debido a que no se especifican el número de átomos de carbono que los conforman, en el caso de los anillos, ni el número y la clase de heteroátomos que los pueden

llegar a conformar en el caso de los “hetero”, motivo por el cual se obtienen un sin número de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

El capítulo reivindicatorio no es conciso, ni está sustentado en la descripción porque no hay suficientes ejemplos que demuestren que se hayan obtenido los compuestos con los sustituyentes tal como se encuentran allí definidos. Se encuentra que los compuestos obtenidos corresponden a los que comprenden preferiblemente los siguientes sustituyentes:

Radical	Radical soportado en la descripción o realización preferida
K:	¹⁸ F, N(R1)(R2)(R3)
(R1)(R2)(R3):	Grupo metilo
G:	CN, CF3,
Q:	Átomo de hidrógeno, átomo de Cl
L:	C(O), C(O)NR
Y:	Un enlace, NH(CH2)pC(O), p= 2 - 10 NH(CH2CH2O)qCH2CH2C(O), q= 0 - 5 Secuencia de aminoácidos de 2 a 10 unidades.
U:	Secuencia de aminoácidos de 4 a 11 unidades

La reivindicación 1 no es clara debido que contiene un gran numero de posibles sustituyentes lo cual no permite diferenciar la invención del estado de la técnica ni evidenciar el alcance de la invención.

La reivindicación 1 no es clara debido que emplea termino “espaciador”, “agente direccionador”, los cuales no definen la invención y no permite diferenciarlo del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 23 y 30 no son claras debido que hacen referencia a un número muy amplio de unidades de aminoácidos, los cuales no permiten diferenciar la invención del estado de la técnica.

Las reivindicaciones 35 y 36 hacer referencia a un método para prepara un compuesto de fórmula A, no son claras debido que un método de preparación debe estar definido por una secuencia lógica de pasos, especificando las condiciones particulares para realizarlo, para que la persona normalmente versada en la materia pueda llevarlo a cabo.

La reivindicación 39 no es clara debido que reclama un kit el cual debe estar caracterizado por un medicamento o combinación de los mismos, forma de administración de cada medicamento o combinación, instrucciones para la administración del medicamento para conseguir un efecto deseado y la cantidad de la forma de dosificación a ser administrado e un tiempo determinado y por un envase, recipiente o contenedor

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 5 grupos inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

1. Compuestos y métodos en los cuales U corresponde a un péptido o un compuesto peptidomimético. Reivindicaciones 1 – 22, 27 – 29, 32, 33, 35 -45 (todas en parte) y 23 – 26, 36 (todas completas). Divulgado en los documentos Artículo "New PET imaging for the serotonin transporter: (18)ACF (2-((2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio) -N,N-dimethyl-benzenmethanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY y en el documento patente WO 02/44144.
2. Compuestos y métodos en los cuales U corresponde a una molécula pequeña. Reivindicaciones 1 – 22, 27 – 29, 32, 33, 35 – 45 (todas en parte) y 30 (completa). Divulgado en los documentos Artículo "New PET imaging for the serotonin transporter: (18)ACF (2-((2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio) -N,N-dimethyl-benzenmethanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY y en el documento patente WO 02/44144.
3. Compuestos métodos en los cuales U corresponde a un oligonucleótido. Reivindicaciones 1 – 22, 27 – 29, 35 -45 (todas en parte) y 31 (completa). Divulgado en los documentos Artículo "New PET imaging for the serotonin transporter: (18)ACF (2-((2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio) -N,N-dimethyl-benzenmethanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY y en el documento patente WO 02/44144.
4. Compuesto y métodos de fórmula V. Reivindicaciones 46 – 48.
5. Péptidos correspondientes a la reivindicación 49. Reivindicación 49 (completa). Divulgado en los documentos patente WO 92/09626 y WO 91/02746.

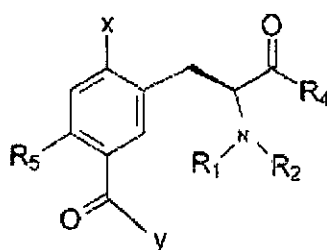
Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

8. Determinación del Estado de la Técnica

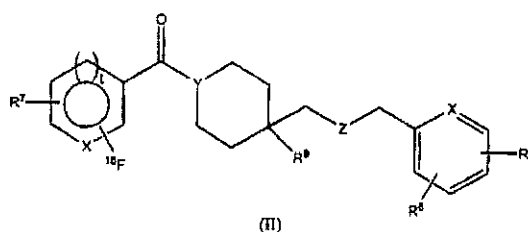
El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Septiembre 08 de 2006, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 02/44144	Nucleophilic aproach for preparing radiolabeled imaging agents and associated compound	06/Junio/2002
D2	WO 2006083424	Radiolabeled compounds and uses thereof	10/Agosto/2006
D3	New PET imaging agent for the serotonin transporter: [18F] ACF (2-[(2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thiol]-N,N-dimethyl-benzenmethanamine	Journal of Medicinal Chemistry, 2002, Vol 45, N° 21, Pág 4716 - 4723	19/Abril/2002
D4	US 6639076	Growth Hormone Secretagogues	28/Octubre/2003
D5	WO 03/002157	Solid-phase Nucleophilic fluoration	09/Enero/2003

D1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0244144A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20020606&DB=&locale=en> EP divulga (página 5) un compuesto de la fórmula



D2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2006083424A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20060810&DB=&locale=en> EP divulga (página 16, línea 17) Un compuesto de fórmula (II)



D4 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6639076B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20031028&DB=EPODOC&locale=en> EP Divulga compuestos específicos Columnas 104-106.

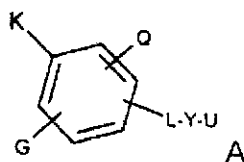
D5 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03002157A1&KC=A1&FT=D&ND=&date=20030109&DB=&locale=en> EP Divulga la fluoración de péptidos.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

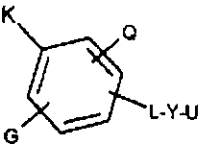
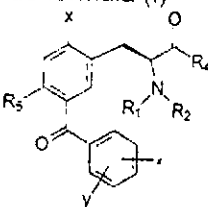
El examen de patentabilidad se realiza sobre el grupo inventivo 1.

Novedad (Art 16 D486)

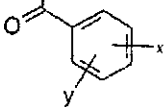
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula general (A). (Fl. 552).



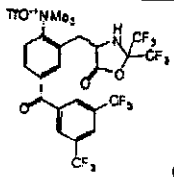
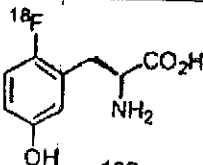
Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Compuesto de fórmula 	Compuesto de fórmula (I) 
K: ^{18}F	X: ^{18}F
Q: Átomo del hidrógeno, Cl	Átomo de hidrógeno
G: Átomo de cloro, C(O)R	R5: halógeno, acilo
L: C(O)	C(O)
Y: Un enlace	Un enlace
U: Agente direccionador	Un compuesto aromático sustituido con x y Y.

Las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual da a conocer un compuesto el cual presenta en su estructura un compuesto aromático sustituido, en posición 1 del anillo por un isótopo de flúor, ^{18}F , en posición 4 se encuentra enlazado a compuesto de estructura



, opcionalmente sustituido con los compuesto y Y, en la posición 5 se encuentra sustituido con R5 el cual es seleccionado de forma independiente de un halógeno o un grupo acilo. Adicionalmente divulga los siguientes compuestos específicos:

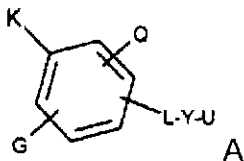
 Compuesto 39 (pág 112)	 132 Compuesto 32 (fig 62)
---	---

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2- 10 y 37 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Novedad frente a D3 y D4.

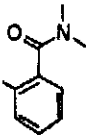
La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula general (A). (Fl. 552).

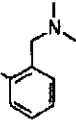


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

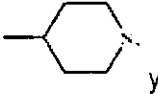
Características esenciales	D3	D4
Compuesto de fórmula 	Divulga los compuestos específicos 4 5 7	Compuestos derivados de específicos Ejemplo 21 Ejemplo 22
K: es W o N+(R1)(R2)(R3) R1, R2, R3: Alquilo. W: es un isotopo de flúor	F, N+(CH3)3	Átomo de Flúor
Q: Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno	Átomo de hidrógeno
G: Átomo de cloro, C(O)R, CF3	Átomo de cloro	CF3
L: (S)p, (CH2)dC(O)	Átomo se S	C(O)
Y: Un enlace	Un enlace	Un enlace
U: Agente direccionador	Compuestos y	Compuesto y

Las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en los documentos D3 y D4:
El documento D3 da a conocer los compuestos específicos 4,5 y 7, los cuales presentan en su estructura un fenilo sustituido con un átomo de flúor, en el caso de los compuestos 4 y 5, en el compuesto 7 con un compuesto de N(CH3)3, de igual forma los compuestos específicos se encuentran sustituidos con un átomo de

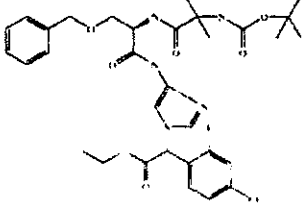
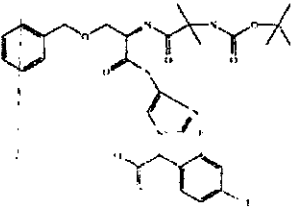
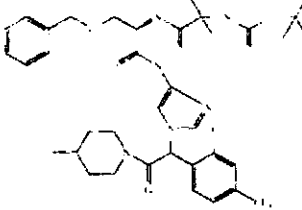
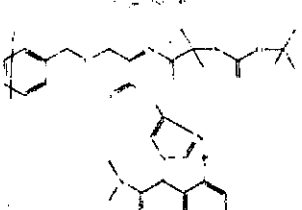
halógeno, enlazados a un átomo de S y éstos unidos a los compuestos  para

los compuesto 4 y 7 , y  para el compuesto 5.

Por su parte el documento D4 da a conocer los compuestos específicos los cuales presentan en su estructura un fenilo sustituido con un átomo de flúor, átomo de hidrógeno y un CF3, enlazado a un compuesto (CH2)dC(O) y unidos a los

compuestos  y .

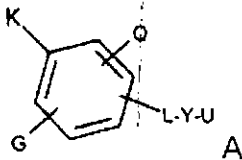
En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en los documentos D3 y D4. Adicionalmente, D4 divulga los siguientes compuestos:

Preparation 43  Columna 104	Preparation 44  Columna 104
 Columna 105	 Columna 106

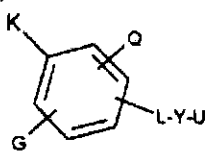
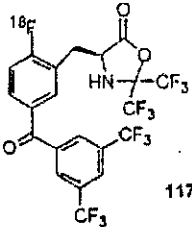
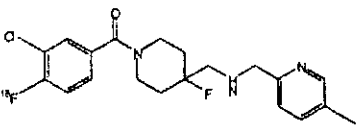
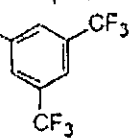
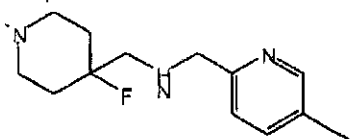
Las reivindicaciones dependientes 3 - 16 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula general (A). (Fl. 552).



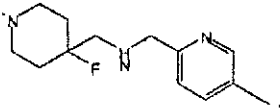
Comparación de las características técnicas ~~esenciales~~, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula 	Compuestos de fórmula  117	Compuesto de fórmula (D) 
K: ^{18}F	^{18}F	^{18}F
Q: Átomo del hidrógeno, Cl	Átomo del hidrógeno	Átomo del hidrógeno
G: Átomo de cloro	No Menciona	Átomo de Cloro
L: C(O)	C(O)	C(O)
Y: Un enlace	Enlace	Un enlace
U: Agente direccionador	Compuesto 	Compuesto 

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 da a conocer un compuestos radio marcados, útiles como agentes diagnósticos, en particular D1 divulga un compuesto de fórmula 117, el cual presenta en su estructura un compuesto aromático sustituido en la posición 1 del anillo con un isotopo de flúor, ^{18}F , en la posición 4 se encuentra sustituido con un compuesto C(O) unido a un benceno doblemente sustituido con CF_3 .

Por su parte, el documento D2 da a conocer compuestos radios marcados y sus usos como medio de contraste con fines diagnósticos. El documento D1 da a conocer en particular el compuesto de fórmula (D), el cual presenta en su estructura un anillo aromático, benceno, sustituido con un isotopo de flúor, en posición orto respecto al átomo de flúor se encuentra sustituido con un átomo de cloro, y en posición para con



un grupo C(O) sustituido con el compuesto

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto 117 del documento D1, consiste en la presencia del sustituyente G, el cual corresponde a un átomo halógeno, Cl.

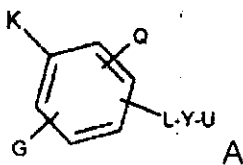
El hecho de incluir un átomo de un compuesto halógeno correspondiente a un átomo de cloro, no evidencia un efecto técnico inesperado o sorprendente asociado a la utilidad de dichos compuestos como agentes de diagnostico por imágenes. De igual manera el empleo de péptidos como agentes de direccionamiento no demuestra un efecto técnico sorprendente.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el compuesto de fórmula 117 conocido en D1 para obtener compuestos radio marcados con ^{18}F alternativos, útiles como agentes diagnósticos".

Sin embargo, la utilización de un átomo de halógeno, Cloro, como un sustituyente del compuesto aromático y el empleo de compuestos como para la obtención de compuestos útiles como agentes diagnósticos, ya está divulgada en el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un átomo de halógeno, Cloro divulgado en el documento D2 en el compuesto 117 del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de formula general (A). (Fl. 552).

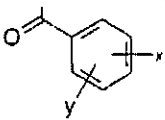


Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D5
Compuesto de fórmula 	Compuesto de fórmula (I) 	Compuesto de fórmula (Ia)
K: ^{18}F o F	X: ^{18}F	Linker (agente enlazante): Compuesto
Q: Átomo del hidrógeno, Cl	Átomo de hidrógeno	No menciona
G: Átomo de F o C(O)	R5: halógeno, acilo	F
L: C(O)	C(O)	No menciona
Y: Un enlace	Un enlace	Un enlace
U: Agente direccionador	Un compuesto aromático sustituido con x y Y.	Tracer: Péptido o proteína

Los documentos D1 y D5 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D1 da a conocer un compuesto el cual presenta en su estructura un compuesto aromático sustituido, en posición 1 del anillo por un isotopo de flúor, ^{18}F ,



en posición 4 se encuentra enlazado a compuesto de estructura opcionalmente sustituido con los compuesto y Y, en la posición 5 se encuentra sustituido con R5 el cual es seleccionado de forma independiente de un halógeno o un grupo acilo.

Por su parte el documento D5 da a conocer el compuesto de fórmula (Ia), el cual presenta un grupo enlazante que corresponde a un compuesto aromático sustituido con átomos de flúor, unido a un grupo S(O)₃ y este a su vez enlazado a un péptido o proteína, preferiblemente un péptido que comprende de 2 a 1000 aminoácidos (Pág. 10, línea 10 – 14)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste en la presencia en el sustituyente U el cual corresponde a un agente direccionador, seleccionado de un grupo que comprende péptidos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el compuesto de documento D5, consiste en la sustitución del anillo aromático por un átomo de flúor o un isotopo del mismo y la presencia en el sustituyente L un carbono carbonílico, C(O).

El hecho de incluir en el sustituyente U una agente direccionador que corresponde a un péptido, no evidencia un efecto técnico sorprendente o asociado a la obtención de compuestos radiomarcados con halógenos, útiles como agentes diagnósticos por imágenes.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el compuesto de fórmula (I) conocido en el documento D1 para compuestos radiomarcados alternativos útiles como agentes diagnósticos por imágenes”.

Sin embargo, la de péptidos que comprenden 2 a 1000 aminoácidos, para obtener compuestos radiomarcados con fines diagnósticos ya ha sido divulgada en el documento D5.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría péptidos que comprenden cadenas de aminoácidos del documento D5 en el compuesto de fórmula (I) del documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 02/44144	1 – 10, 37 1	Novedad Nivel Inventivo
D2	WO 2006083424	1	Nivel Inventivo
D3	New PET imaging agent	1, 3 - 16	Novedad

	for the serotonin transporter: [18F] ACF (2-[(2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio]-N,N-dimethyl-benzenmethanamine		
D4	US 6639076	1, 3 - 16	Novedad
D5	WO 03/002157	1, 22 - 24	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

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.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 de Oct. 2012

Elaborado por: Paola Duarte 
 Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 
 Aprobado por: José Luis Salazar López

New PET Imaging Agent for the Serotonin Transporter: [¹⁸F]ACF (2-[(2-Amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio]-N,N-dimethylbenzenmethanamine)

Shunichi Oya,¹ Seok Rye Choi,¹ Heeun Choem,¹ and Hank F. Kung,^{1,2,3}

¹Departments of Radiology and Pharmacology, University of Pennsylvania, 3709 Market Street, Room 805, Philadelphia, Pennsylvania 19104, and Institute für Nuklearmedizin, Heinrich-Heine-Universität, D-40225, Germany

Received April 19, 2002

A new 18-labeled phenylthiophenyl derivative specific for imaging of serotonin transporters (SERT) in the brain by positron emission tomography (PET) is described. Fluorinated phenylthiophenyl derivative ACF, 2-[(2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio]-N,N-dimethylbenzenmethanamine, was prepared by first coupling 2,5-dichloro-4-fluorophenyl with 2-mercapto-N,N-dimethylbenzenamide. The amino group of the coupled adduct was converted to a fluoro group through a Schotten-Baumann reaction. Subsequently, a one-pot reduction of both nitro and amide groups by BH₃·tetrahydrofuran yielded the monoradical ACF (yield 25%). *In vitro* binding assays using cell membrane homogenates of LLC cells expressing SERT, dopamine transporters (DAT), or norepinephrine transporters (NET) showed excellent binding affinity and selectivity for SERT (K_i = 0.05, 3020, and 650 nM for SERT, DAT, and NET, respectively). For preparation of the [¹⁸F]ACF, the NH₂ group of the initially coupled adduct was converted to the trimethylammonium salt, which was replaced by [¹⁸F]fluoride in the presence of Kryptofix 222 and potassium carbonate. The final product, [¹⁸F]ACF, was obtained after a benzene and potassium chloride reduction reaction. The combined two-step reaction gave a radiochemical yield of 10–15% (4:0.03) and a radiochemical purity of >99%. Synthesis of the novel PET tracer, [¹⁸F]ACF, as a probe for binding to SERT in the brain was successfully achieved. The new tracer [¹⁸F]ACF showed excellent brain penetration and selective localization after an injection in rats (brain uptake at 2, 30, 50, 120, and 240 min was 3.27, 1.29, 0.69, 0.21, and 0.08% dissection, respectively). The hypothalamus/cerebellum ratio at 60 min post injection was 3.35. This specific localization in the hypothalamus was blocked by pretreatment of 100 μM MCN5652. This novel ligand is a potential PET tracer for *in vivo* evaluation of SERT in the brain.

Introduction

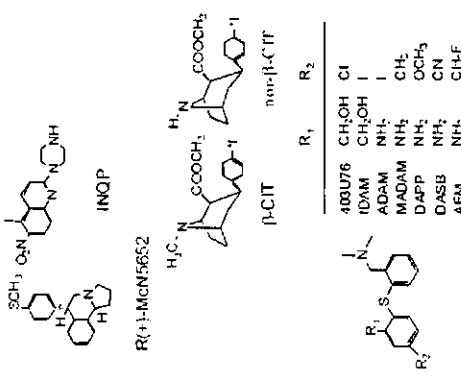
Alterations in serotonergic neuronal function in the central nervous system often occur in patients with major depression.^{1,2} Recent reviews have summarized the important associations between serotonergic functions and depression.^{3,4} A series of antidepressants, i.e., tricyclic antidepressants, fluoxetine, paroxetine, and venlafaxine, have been marketed. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are drugs, which are designed to preferentially increase 5-HT transmission by inhibiting the serotonin transporter (SERT). They have no or only a slight effect on other uptake mechanisms, neurotransmitter receptors, enzymes, etc. These SSRIs have revolutionized the management of depression for millions of patients, and they are widely prescribed for treating various other mental disorders.

Imaging of SERT in humans would provide a useful tool to understand how alterations of this system are related to depressive illness and other psychiatric disorders; therefore, it potentially can benefit millions of patients who are being treated with SSRIs. The first successful radioligand was [¹¹C]FMN5652 for positron emission tomography (PET) imaging (Chart 1).^{5–9} It showed excellent inhibition of 5-HT reuptake in rat

² To whom correspondence should be addressed. Tel.: 610/368-2300. Fax: 610/368-2400. E-mail: hankkung@wharton.upenn.edu.
³ Department of Radiology, University of Pennsylvania.
⁴ Department of Radiobiology, University of Pennsylvania.
⁵ Department of Pharmacology, University of Pennsylvania.

PET Imaging Agent for the Serotonin Transporter

Chart 1. Chemical Structures of SERT Imaging Agents



regions, and differential kinetics of [¹⁸F]β-CIT binding to DAT and SERT were observed.^{10,22} Nonetheless, the effect of a selective SERT in human brain *in vivo* has been directly measured by [¹⁸F]β-CIT/SPECT imaging of SERT sites in depressed patients undergoing treatment with citalopram.²³ Recently, [¹⁸F]β-CIT/SPECT imaging showed a significant reduction (38%) of SERT binding in the midbrain area in depressed subjects, as compared with controls.^{24,25} A recent report on [¹⁸F]β-CIT/SPECT imaging of a group of patients suggests that schizophrenia is generally not associated with alterations of DAT in the striatum or SERT in the brain stem.²⁶ A more selective compound, nor β-CIT (N-demethylated analogue of β-CIT),²⁷ and its related derivatives have recently been reported as improved SERT imaging agents for SERT. It is suggested that [¹⁸F]nor β-CIT might be a suitable alternative tracer for visualization of SERT sites in the human brain with SPECT.^{28–30} However, [¹⁸F]nor β-CIT still binds to both DAT and SERT, and the selectivity is only marginally improved, not sufficient to distinguish between these two monoamine transporter sites *in vivo*.

A phenylthiophenyl derivative, 403U76 (Chart 1), was reported as an inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake in rat brain vesicles.^{31,32} 2.1 and 55 nM, respectively). No inhibition of dopamine uptake was observed for this series of compounds.³² It appeared that 403U76 was one of the candidates of antidepressants developed by Glaxo Wellcome.^{33,34} Surprisingly, no other reports on 403U76 have appeared after 1995.³⁵ To develop a new SERT selective imaging agent, a series of derivatives based on the substituted phenylthiophenyl core structure were prepared.³⁶ Methods for synthesis of phenylthiophenyl or the phenylthiophenyl derivatives resulted in different types of coupling reactions to form the desired ring system for developing specific SERT

imaging agents.³⁷ Among the compounds prepared, radiolabeled analogues, IDAM and ADAM (Chart 1), are the most promising candidates for SPECT imaging agents with several attractive properties: high binding affinity and selectivity.^{38,39} *In vitro* binding studies showed that IDAM displayed an excellent affinity to SERT sites (K_i = 0.097 nM, using membrane preparations of LLC PK1 cells expressing the specific transporters) and showed more than 1000-fold selectivity for SERT over NET and DAT (expressed in the same LLC PK1 cells). ADAM also displayed an extremely potent binding affinity toward SERT (K_i = 0.013 nM). It showed more than 1000-fold selectivity for SERT over NET and DAT (K_i = 699 and 840 nM, for NET and DAT, respectively). A preliminary imaging study of [¹²⁴I]ADAM in the brain of a baboon by SPECT at 180–240 min post injection indicated a specific uptake in the midbrain region rich in SERT. It is apparent that [¹²⁴I]ADAM showed a significant improvement over [¹²⁴I]IDAM as a SPECT imaging agent for SERT in the brain.^{40,41} Initial imaging studies in humans suggest that the agent clearly localized in the region of hypothalamus region of the brain where the concentration of SERT is the highest (Dr. A. Altonen, private communication).

A group of ¹⁴C-labeled compounds, based on a similar phenylthiophenyl ring system, was reported, among which DASB, DAPP, AFM, and MADAM showed the most promising properties as PET imaging agents for SERT.^{42–44} Similar to that of IDAM or ADAM, DASB displayed an excellent binding affinity toward SERT (K_i = 1.0 nM), while the binding affinity to the other monoamine transporters was a few 1000-fold lower. After an injection in rats, [¹⁴C]DASB showed good brain uptake and selective localization in the hypothalamus regions of the brain suggesting selective binding to the SERT. Initial human studies showed that [¹⁴C]DASB had a good brain penetration and localized in the hypothalamus region rich in SERT binding sites. The specific binding in the striatum and hypothalamus regions can be blocked by pretreatment of SSRI, such as paroxetine or citalopram. Subsequently, using the same ligand, it was reported that a significant decrease in striatal SERT binding potential was found after either treatment, as compared to changes found over a 4-week period in healthy subjects. For patients treated with 20 mg/day of paroxetine and citalopram, the mean proportions of SERT sites occupied were 83 and 77%, respectively.^{45–47} A direct measurement of drug occupancy for SSRI on SERT binding sites, an important factor on drug efficacy,⁴⁸ was clearly demonstrated by the *in vivo* imaging technique.

In general, C-11-labeled PET tracers (T_{1/2} = 20 min) have a limited useful window of opportunity for data collection. To improve the feasibility of a full kinetic data analysis and provide a useful alternative PET tracer for imaging SERT with PET, F-18-labeled phenylthiophenyl derivatives were investigated. An initial attempt in preparation of [¹⁸F]ADAM was reported.⁴⁹ To improve the stability of the fluorinated compounds, the fluorine was directly attached to one of the phenyl rings. Reported herein is the synthesis, radiolabeling, and characterization of a novel PET tracer, [¹⁸F]ACF (Chart 1), for imaging SERT in the brain.

References

- [illegible]

- [illegible]