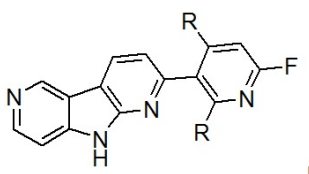


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



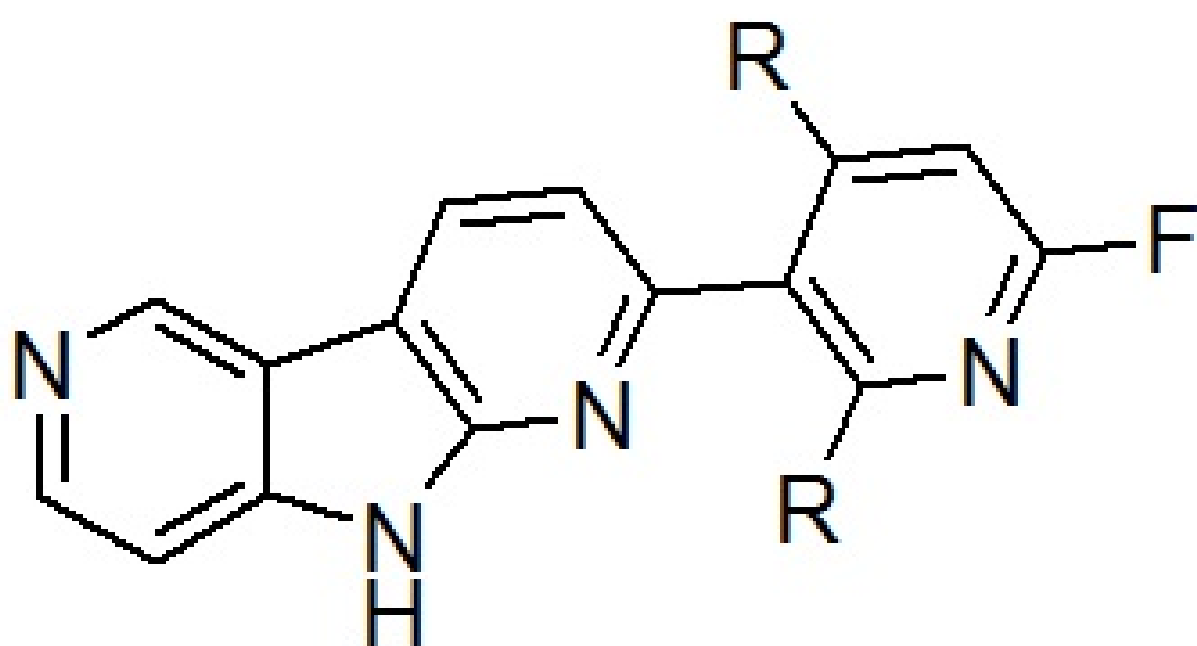
1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Suiza.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ NIT	

Número: 1040424-													
3	Solicitantes												
<table><tr><td>Apellidos - Nombres o Razón Social</td><td>Tipo</td><td colspan="2">Identificación</td></tr><tr><td>1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG</td><td>NN</td><td colspan="2">1040424</td></tr></table>				Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación		1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	NN	1040424			
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación											
1. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	NN	1040424											
4	Datos del Inventor												
Nombre:		Luca GOBBI	Dirección Electrónica:										
			notificacionespatentes@lloredacamacho.com										
Dirección:		Unterer Lehmattweg 19, CH-4463 Buus, Suiza.	Domicilio/País de constitución:										
			SUIZA - BASEL-LANDSCHAFT - SISSACH										
Identificación:													
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA											
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT											
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica											
Número:		-											
5	Inventor(es)												
<table><tr><td>Apellidos - Nombres</td><td>Domicilio</td></tr><tr><td>1. GOBBI Luca</td><td>SUIZA</td></tr><tr><td>2. KNUST Henner</td><td>ALEMANIA</td></tr><tr><td>3. KOERNER Matthias</td><td>ALEMANIA</td></tr><tr><td>4. MURI Dieter</td><td>SUIZA</td></tr></table>				Apellidos - Nombres	Domicilio	1. GOBBI Luca	SUIZA	2. KNUST Henner	ALEMANIA	3. KOERNER Matthias	ALEMANIA	4. MURI Dieter	SUIZA
Apellidos - Nombres	Domicilio												
1. GOBBI Luca	SUIZA												
2. KNUST Henner	ALEMANIA												
3. KOERNER Matthias	ALEMANIA												
4. MURI Dieter	SUIZA												
6	Datos Inventor(es)												
<table><tr><td>País de Residencia</td><td>Departamento/Estado</td><td>Ciudad</td><td>Dirección</td></tr></table>				País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección						
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección										

1.	SUIZA	BASEL-LANDSCHAFT	SISSACH	Unterer Lehmattweg 19, CH-4463 Buus, Suiza.
2.	ALEMANIA	BADEN- WUERTTEMBERG	RHEINFELDEN	Im Ortsetter 26a, 79618 Rheinfelden, Alemania.
3.	ALEMANIA	BADEN- WUERTTEMBERG	LORRACH	Kolpingstrasse 10, 79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania.
4.	SUIZA	BASEL	BASEL	St. Johannis-Ring 108, CH- 4056 Basel, Suiza.

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDACAMACHO RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No 5- 83, piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/EP2014/071283	Fecha Solicitud:	06/10/2014
Número Publicación:		WO 2015/052105 A1	Fecha Publicación:	16/04/2015
9	Declaraciones de prioridad			☒ SI ☐ NO

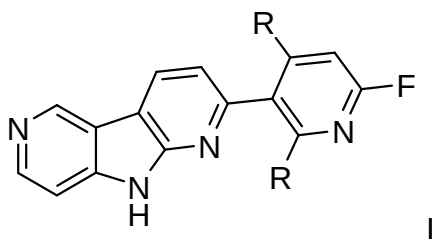
1.	(33) País de origen EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO)	Codigo del país EP	(31) No. Solicitud 13187764.9	(32) Fecha 08/10/2013
10	Reivindicaciones			
	Número reivindicaciones:	10	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
	<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
	☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
12	Documentos Anexos			
	☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos			



I

DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general



5 en la que

R es hidrógeno o tritio; y

F es flúor o ¹⁸flúor;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I incluyen 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-
10 d]pirrol, ³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol y [18F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

Se describen compuestos con una estructura genérica básica similar en el documento de Patente WO2009/102498 para la formación de imágenes *in vivo* de depósitos de amiloide para diagnosticar enfermedad de Alzheimer. No se describe
15 específicamente ningún compuesto tricíclico con 3 átomos de N.

Se ha mostrado que los presentes compuestos se pueden usar para la unión y la formación de imágenes de agregados de tau y los agregados de lámina beta relacionados incluyendo entre otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína, especialmente para su uso en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau
20 en pacientes de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por declive cognitivo, pérdida irreversible de memoria, desorientación y trastorno del lenguaje (Arch. Neurol. 1985, 42(11), 1097-1105). El examen *post mortem* de secciones de cerebro con AD revela abundantes placas seniles (SP), compuestas por
25 péptidos beta-amiloide (A β), y numerosos ovillos neurofibrilares (NFT) formados por filamentos de proteína tau hiperfosforilada.

Tau pertenece a la familia de proteínas asociadas a microtúbulos y se expresa principalmente en neuronas donde representa un importante papel en el ensamblaje de monómeros de tubulina en microtúbulos para constituir la red neuronal de microtúbulos
30 como pistas para el transporte axonal (Brain Res. Rev. 2000, 33(1), 95-130). Tau se traduce desde un gen individual localizado en el cromosoma 17 y la expresión se regula en términos de desarrollo mediante un mecanismo de corte y empalme alternativo que genera seis isoformas diferentes en el cerebro adulto humano que se pueden distinguir por su número de dominios de unión. Los mecanismos subyacentes que conducen a la

hiperfosforilación, plegamiento anómalo y agregación de tau no se comprenden bien, pero la deposición de agregados de tau sigue una ruta espaciotemporal estereotipada tanto a niveles intracelulares como a nivel de la topografía del cerebro.

El reciente descubrimiento de mutaciones del gen de tau que conducen a demencia frontotemporal (FTD) con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 ha reforzado el papel predominante atribuido a la tau en la patogénesis de trastornos neurodegenerativos y ha subrayado el hecho de que distintos conjuntos de isoformas de tau expresados en diferentes poblaciones neuronales podrían conducir a diferentes patologías (Biochim. Biophys. Acta 2005, 1739(2) 240-250). Las enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la acumulación patológica de tau se denominan "tauopatías" (Ann. Rev. Neurosci. 2001, 24, 1121-1159). Además de AD y FTD, otras tauopatías incluyen parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia con predominio de ovillos, enfermedad de Pick, degeneración lobular frontotemporal (FTLD), síndrome de Down y otras.

Se ha establecido una correlación directa entre la implicación progresiva de las áreas neocorticales y el aumento de la gravedad de la demencia, lo que sugiere que los agregados patológicos de tau tales como NFT son un marcador fiable del proceso neurodegenerativo. El grado de implicación de NFT en AD se define como los estadios de Braak (Acta Neuropathol. 1991, 82, 239-259). Los estadios de Braak I y II se definen cuando la implicación de NFT se confina principalmente a la región entorrinal del cerebro, los estadios III y IV se diagnostican cuando están implicadas las regiones límbicas tales como el hipocampo, y los estadios V y VI cuando se descubre una extensa implicación neocortical.

En la actualidad, la detección de agregados de tau es posible únicamente mediante el análisis histológico de materiales de biopsia o autopsia. La formación de imágenes *in vivo* de patología de tau podría proporcionar nuevas percepciones de la deposición de agregados de tau en el cerebro humano y permitir examinar de forma no invasiva el grado de patología de tau, cuantificar los cambios de la deposición de tau con el tiempo, evaluar su correlación con la cognición y analizar la eficacia de una terapia anti-tau. Los ligandos potenciales para la detección de agregados de tau en el cerebro vivo deberían atravesar la barrera hematoencefálica y poseer una alta afinidad y especificidad por los agregados de tau. Con este fin, los radiotrazadores satisfactorios para formación de imágenes neurológicas deberían tener una lipofilicidad apropiada (logD 1-3) y un bajo peso molecular (< 450), mostrar una rápida eliminación de la sangre y una baja unión no específica.

El objetivo de la presente solicitud es descubrir una herramienta de formación de imágenes que mejore el diagnóstico mediante la identificación de pacientes potenciales con exceso de agregados de tau en el cerebro, que podrían desarrollar probablemente enfermedad de Alzheimer. También sería útil para monitorizar el desarrollo de la

enfermedad. Cuando se encuentre disponible un fármaco anti-agregado de tau, la formación de imágenes de ovillos de tau en el cerebro podría proporcionar una herramienta esencial para la monitorización del tratamiento.

Un objetivo adicional de la presente invención es un método de formación de
5 imágenes de depósitos de agregados de tau, que comprende

- introducir en un mamífero una cantidad detectables de una composición
- permitir tiempo suficiente para que compuesto de fórmula I se asocie con los depósitos de agregados de tau, y
- detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de agregados de tau.

10 Un objetivo adicional de la presente invención es una composición farmacéutica, que contiene compuestos de fórmula I y vehículos farmacéuticamente aceptables, que se puede usar para la identificación de pacientes potenciales.

Las siguientes definiciones de los términos generales que se usan en la presente memoria descriptiva se aplican independientemente de que los términos en cuestión
15 aparezcan solos o en combinación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" representa un grupo hidrocarburo saturado, es decir, alifático, que incluye una cadena de carbono lineal o ramificada con 1 – 7 átomos de carbono. Ejemplos de "alquilo" son metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

20 ^3H representa un átomo de tritio.

F representa un átomo de flúor o un átomo de ^{18}F flúor.

La expresión "grupo saliente" representa un halógeno o sulfonato. Ejemplos de sulfonato son tosilato, mesilato, triflato, nosilato o brosilato.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición de ácido
25 farmacéuticamente aceptable" incluye sales con ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I se pueden usar para la unión y
30 la formación de imágenes de agregados de tau y de los agregados de lámina beta relacionados incluyendo entre otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína.

Una realización de la presente invención son compuestos de fórmula I, siendo los compuestos 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol, ^3H -2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol y $[^{18}\text{F}]$ -2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.
35

Una realización de la presente invención son compuestos adicionales de fórmula I en la que R es hidrógeno, siendo el compuesto 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-

b;3',4'-d]pirrol.

Una realización de la presente invención son compuestos adicionales de fórmula I en la que R es tritio, por ejemplo el siguiente compuesto ^3H -2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

- 5 Una realización de la invención son compuestos adicionales de fórmula I, en la que F es ^{18}F lúor, por ejemplo $[^{18}\text{F}]$ -2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

La posición de R en la fórmula I, si R es tritio, es la más probable. Pero también se puede encontrar tritio en pequeñas cantidades en otras posiciones de la molécula. Normalmente, solo uno de R es tritio.

- 10 Los compuestos de fórmula I se pueden usar en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau, agregados de beta-amiloide, agregados de alfa-sinucleína o agregados de huntingtina.

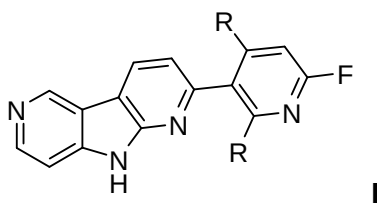
El uso preferente de los compuestos de fórmula I es el uso en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau en pacientes de Alzheimer.

- 15 Además, los compuestos de fórmula I se pueden usar en un estudio de unión a tau.

Los compuestos de fórmula I son adecuados para la formación diagnóstica de imágenes de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.

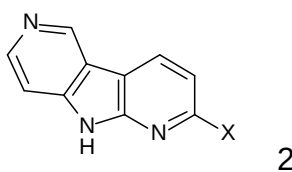
La invención también se usa para la formación diagnóstica de imágenes de depósitos de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.

- 20 Los presentes compuestos de fórmula I



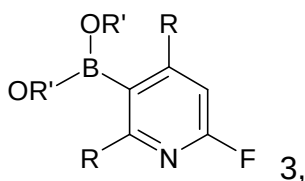
y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante procesos que se describen a continuación, comprendiendo el proceso

a) acoplar un compuesto de fórmula 2 (X = Cl, Br)

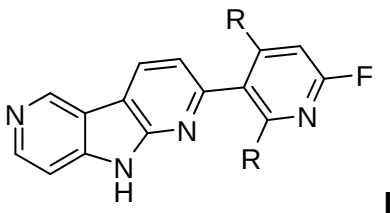


25

con ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico adecuados de fórmula 3



en la que R' es hidrógeno o alquilo inferior,
para proporcionar compuestos de fórmula I



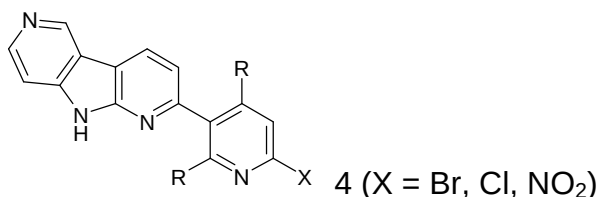
en la que R es hidrógeno,

y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en sales de adición de ácido

farmacéuticamente aceptables o en compuestos de fórmula I, en la que R es tritio,

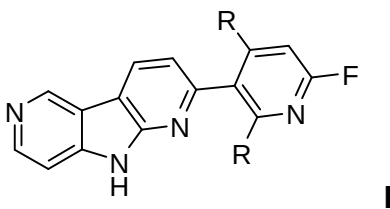
5 o

b) acoplar compuestos de fórmula **4**



con reactivos de fluoración adecuados seleccionados entre fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio,

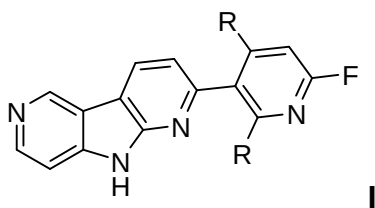
10 para proporcionar compuestos de fórmula **I**



en la que el sustituyente R es hidrógeno

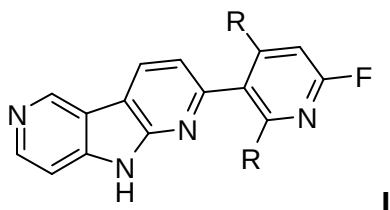
y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en compuestos de fórmula I, en la que R es tritio

15 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **I**



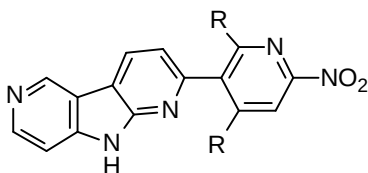
en la que R es hidrógeno, con tritio gaseoso en presencia de un catalizador, por ejemplo complejos que contienen iridio, rutenio, rodio o paladio en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, clorobenceno, DMF, DMSO o las mezclas de los mismos para

20 proporcionar un compuesto de fórmula **I**



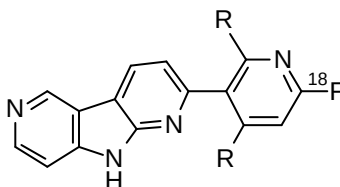
en la que R es tritio y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición

de ácido farmacéuticamente aceptables, o
d) disolver un compuesto de fórmula



10

5 en dimetilsulfóxido y sonicar antes de finalizar el bombardeo con ion [18]fluoruro acuoso a un compuesto de fórmula



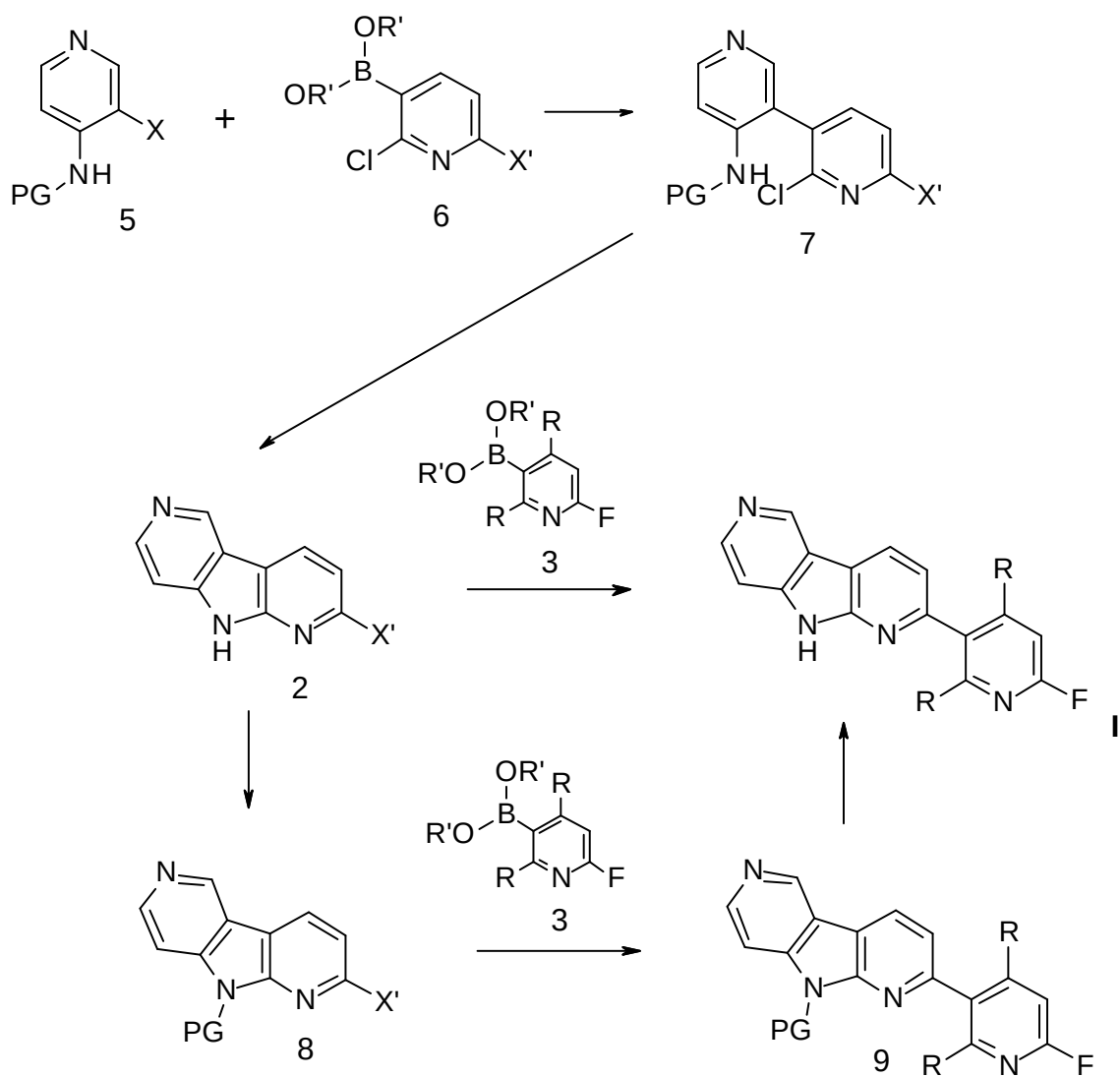
I

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

10 Los siguientes esquemas 1-2 describen los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I con mayor detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

La preparación de los compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Los expertos en la materia
15 conocen las técnicas necesarias para llevar a cabo las reacciones y las purificaciones de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices que se usan en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado que se ha dado anteriormente en el presente documento a menos que se indique lo contrario.

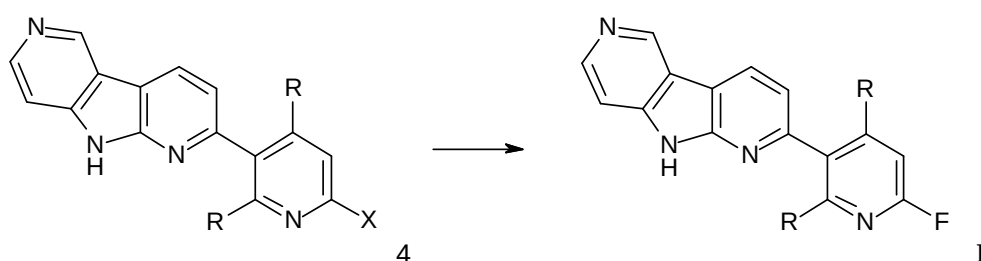
Con mayor detalle, los compuestos de fórmula I se pueden preparar mediante los
20 métodos que se dan a continuación, mediante los métodos que se dan en los ejemplos o mediante métodos análogos. Los expertos en la materia conocen las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de reacción. La secuencia de reacción no se limita a la que se representa en los esquemas 1-2, sino que, dependiendo de los materiales de partida y su respectiva reactividad, las etapas de la secuencia de reacción
25 se pueden alterar libremente. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o se pueden preparar mediante métodos análogos a los métodos que se dan a continuación, mediante métodos que se describen en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

Esquema 1

De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula I, en la que R es hidrógeno, se pueden preparar partiendo de 4-amino-piridinas protegidas **5** (X = Cl, Br) y
 5 ácidos piridinaborónicos 2,6-dihalogenados **6** (R' = H, alquilo inferior). Las condiciones de acoplamiento cruzado catalizado con metal de transición usando un sistema catalizador tal como, por ejemplo, Pd(OAc)₂ y PPh₃ y una base tal como, por ejemplo, trietilamina en un disolvente adecuado tal como DMF dan como resultado las bipiridinas **7**. La desprotección y la ciclación intramolecular se pueden llevar a cabo en un procedimiento de una sola
 10 etapa usando una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico y un activador tal como, por ejemplo, 18-corona-6 en un disolvente adecuado tal como DMF y proporcionan el 1,6-diazacarbazol intermedio **2**. La transformación final en los compuestos de fórmula I se puede llevar a cabo mediante una reacción directa de acoplamiento cruzado catalizada con metal de transición usando ácidos piridinaborónicos apropiados **3**, un catalizador tal
 15 como, por ejemplo, Pd(dppf)Cl₂ y una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como DMF. Alternativamente, se convierte en primer lugar el 1,6-diazacarbazol **2** en los compuestos intermedios protegidos **8** por reacción con un reactivo adecuado, por ejemplo dicarbonato de di-terc-butilo, en un disolvente adecuado

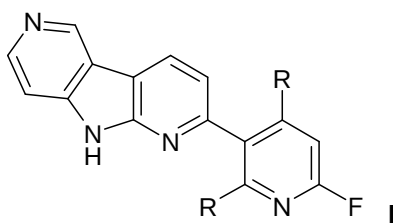
tal como, por ejemplo, DMF, seguido de reacción de acoplamiento cruzado catalizada con metal de transición para obtener los compuestos intermedios **9** usando ácidos piridinaborónicos apropiados **3**, un catalizador tal como, por ejemplo, Pd(dppf)Cl₂ y una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico en un disolvente tal como DMF. A continuación, la desprotección conduce a los compuestos de fórmula **I**.

Esquema 2



De acuerdo con el esquema 2, se puede preparar un compuesto de fórmula **I**, en la que R es hidrógeno, por tratamiento de un compuesto de fórmula **4** (X = Br, Cl, nitro), preparado de acuerdo con la síntesis de compuestos de fórmula **I** que se ha descrito en el esquema 1, con un reactivo de fluoración adecuado tal como, por ejemplo, fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, DMF o DMSO.

Los compuestos de fórmula **I** en la que R es tritio o F es ¹⁸F



se pueden preparar de forma convencional como se describe en los ejemplos específicos. Los compuestos de fórmula **I** no contienen simultáneamente tritio y ¹⁸F.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos y los compuestos intermedios que se describen en el presente documento se pueden realizar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía líquida preparativa a alta o baja presión o una combinación de estos procedimientos. En el presente documento se pueden encontrar posteriormente ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a las preparaciones y ejemplos. Sin embargo, también se podrían usar, por supuesto, otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Las mezclas racémicas de compuestos de fórmula **I** quirales se pueden separar usando HPLC quiral.

Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se consigue por tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Habitualmente, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o se puede hacer precipitar mediante la adición de un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se pueden convertir en las correspondientes bases libres por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como hidróxido potásico o sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, y similares.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo que se da a continuación en el presente documento.

Ensayo de desplazamiento de radioligando de TAU *in vitro*

Este ensayo de unión *in vitro* evalúa la afinidad de los compuestos por agregados de tau nativos. Los compuestos se incuban conjuntamente con el bien establecido radioligando específico de tau [³H]T808 y se determina la concentración de desplazamiento del compuesto de la unión a [³H]T808 mediante autorradiografía *in vitro* usando secciones de cerebro con enfermedad de Alzheimer (AD) humana (véase la Figura B).

Materiales

Los cerebros humanos con AD se adquieren en el Instituto de Investigación de la Salud Banner Sun (Sun City, AZ, EE.UU.). El diagnóstico patológico de AD se realiza de acuerdo con los criterios convencionales del Instituto NIA-Reagan basados en datos neuropatológicos. El radioligando [³H]T808 se sintetizó en el laboratorio ([³H]-2-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina, pureza radioquímica de un 99,0 %). Se usa como referencia T808 frío (2-[4-(2-fluoro-etil)-piperidin-1-il]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidina). Para la autorradiografía, se exponen placas de formación de imágenes FujiFilm (BAS-IP TR 2025) a las secciones y se leen con un lector FujiFilm IP (BAS-5000).

Método

Se generan secciones de diez µm de espesor de cerebro humano con AD con un criostato (Leica CM3050) a una temperatura de cámara de -17 °C y una temperatura de objeto de -15 °C. Las secciones se transfieren a portaobjetos de microscopio Histobond+ (Marienfeld Laboratory Glasware). Después de secarse durante 3 horas a temperatura ambiente, las secciones se almacenan a -20 °C. Las secciones se incuban con el radioligando (10 nM) y el compuesto frío respectivo (a diversas concentraciones) en tampón Tris 50 mM, pH 7,4 a temperatura ambiente durante 30 min. Después de lavar 3 x 10 min a 4 °C en tampón Tris 50 mM, pH 7,4 y 3 remojos rápidos en H₂O dest. a 4 °C, las secciones se secan a 4 °C durante 3 h. Las secciones se colocan en un módulo FujiFilm (BAS 2025), se exponen a una placa de formación de imágenes durante cinco días y a continuación se escanean con una resolución de 25 µM por pixel.

Análisis de datos

La intensidad de señal (Dens - PSL/mm²) en la región de interés (ROI) del autorradiograma se cuantifica con el software de análisis MCID (versión 7,0, Imaging Research Inc.). Se calcula la unión específica (SB) de unión a [³H]T808 en ausencia o en presencia de compuesto restando la señal de unión no específica en la materia blanca, proporcionando de ese modo SB_{[³H]T808 solo} y SB_{compuesto}. Se calcula el % de desplazamiento por los diversos compuestos como sigue a continuación:
% de desplazamiento = 100 - (SB_{compuesto}/SB_{[³H]T808 solo}) * 100.

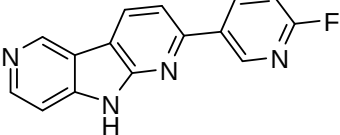
Datos de validación

Se usa en cada experimento T808 frío como control positivo interno. Se espera que la incubación conjunta de cantidades equimolares de T808 caliente y frío reduzca la unión específica en aproximadamente un 50 %.

Referencias

A.K. Szardenings *et al.* "Imaging agents for detecting neurological disorders". *Solicitud de Patente de Estados Unidos* US20110182812.
W. Zhang *et al.*, "A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies". *Journal of Alzheimer's Disease* 31 (2012) 601-612.

Tabla 1

Estructura	Nombre	% de desplazamiento de [³ H]T808 (10 nM)	Ej.
	2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol	43	1

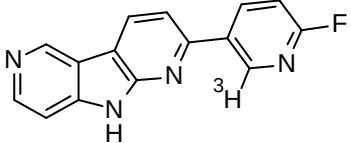
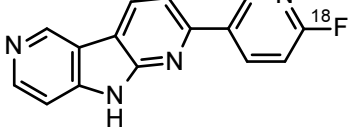
	³ H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)- 9H-dipirido[2,3-b;3',4'- d]pirrol		2
	[18F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)- 9H-dipirido[2,3-b;3',4'- d]pirrol		3

Figura A:

Autorradiograma de ³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol incubado con una sección cortical de cerebro humano obtenida de un paciente con AD en estadio V de Braak. La concentración de radioligando fue 3,2 nM. El radioligando muestra una tinción punteada de agregados de tau con un patrón de distribución estratificado.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma de soluciones de inyección.

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehículos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. También se pueden usar adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para soluciones acuosas de inyección de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero no son necesarias como regla general. Son vehículos adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos y similares.

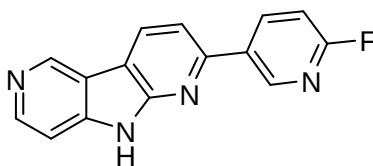
Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de humectación, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, por supuesto, se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular.

Sección experimental:

Ejemplo 1

2-(6-Fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol



Etapas 1: N-[3-(2,6-dicloro-3-piridil)-4-piridil]carbamato de terc-butilo

Un matraz precalentado se evacuó y se rellenó de nuevo con argón varias veces y se cargó con 3-yodopiridin-4-ilcarbamato de terc-butilo (4,56 g, 14,2 mmol), ácido 2,6-dicloropiridin-3-ilborónico (5,46 g, 28,4 mmol), Pd(OAc)₂ (320 mg, 1,42 mmol) y trifenilfosfina (371 mg, 1,41 mmol) en atmósfera de argón. Se añadió trietilamina (4,32 g, 5,94 ml, 42,7 mmol) en DMF (137 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h. El disolvente se evaporó casi completamente. Se añadió agua y la suspensión del producto en bruto se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La trituración del producto en bruto con diclorometano proporcionó 1,92 g del producto deseado. La fase de diclorometano se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo/heptano) para producir un total de 3,39 g (~90 % de pureza, 63 % de rendimiento) de N-[3-(2,6-dicloro-3-piridil)-4-piridil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. MS: m/z = 340,1 (M+H)⁺.

Etapas 2: 2-cloro-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

Una suspensión de N-[3-(2,6-dicloro-3-piridil)-4-piridil]carbamato de terc-butilo (264 mg, 776 µmol), carbonato potásico (215 mg, 1,55 mmol) y 18-corona-6 (226 mg, 854 µmol) en DMF (15,8 ml) se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 h en una atmósfera de argón. Se añadió agua y la suspensión del producto en bruto se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó. La trituración del producto en bruto con una cantidad mínima de metanol proporcionó 2-cloro-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (105 mg, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS: m/z = 204,3 (M+H)⁺.

Etapas 3: éster de terc-butilo del ácido 2-cloro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico

Una suspensión de hidruro sódico (26,5 mg, 607 µmol) en DMF seca (1,5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió en atmósfera de argón una solución de 2-cloro-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (103 mg, 506 µmol) en DMF seca (3,0 ml). La agitación se continuó a 0 °C durante 10 min y a t.a. durante 30 min. Después de enfriar a 0 °C, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (132 mg, 141 µl) en DMF seca (0,75 ml) y se continuó la agitación a t.a. durante una noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se obtuvo éster de terc-butilo del ácido 2-cloro-

dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico después de la purificación por cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de metanol/diclorometano) en forma de un sólido de color blanquecino (113 mg, 73,5 %).

MS: $m/z = 304,1$ ($M+H$)⁺.

5 Etapla 4: éster de terc-butilo del ácido 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico

Un recipiente de microondas se cargó, en atmósfera de argón, con éster de terc-butilo del ácido 2-cloro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico (100 mg, 329 μ mol), 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (147 mg, 658 μ mol), carbonato potásico (137 mg, 988 μ mol) y complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (10,8 mg, 13,2 μ mol) y el recipiente se cerró herméticamente, se evacuó y se llenó de nuevo con argón. Se añadió DMF (7 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se filtró. Se añadió agua al filtrado y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica
10 combinada se lavó con agua (3 x), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La trituración de la mezcla del producto en bruto con una cantidad mínima de metanol proporcionó 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol ($m/z = 265,1$ ($M+H$)⁺) en forma de un sólido de color rojo claro (23 mg con un 80 % de pureza, 21 %). El líquido se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida (usando gel de sílice y un gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar éster de terc-butilo del ácido 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (12 mg, 10 %).

MS: $m/z = 365,2$ ($M+H$)⁺.

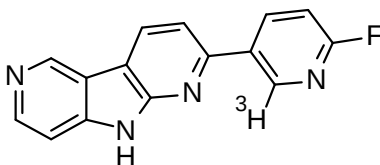
Etapla 5: 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

25 Una solución de color amarillo claro de éster de terc-butilo del ácido 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico (22 mg, 60,4 μ mol) y ácido trifluoroacético (33,3 μ l, 432 μ mol) en diclorometano (0,5 ml) se agitó a t.a. durante una noche. Después de enfriar a 0 °C, se añadió trietil amina (70 μ l, 503 μ mol) y se retiraron todos los compuestos volátiles. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa
30 (usando una columna Gemini C18 y un gradiente de agua con un 0,1 % de trietilamina / acetonitrilo) para proporcionar 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol en forma de un sólido de color blanquecino (14 mg, 88 %).

MS: $m/z = 265,1$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 2

³H-2-(6-Fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

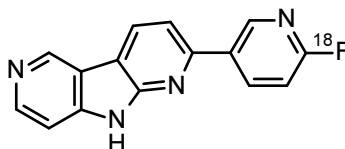


En un matraz de trititación de 2 ml, se disolvieron 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-
 5 dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol (2,0 mg, 7,6 μ mol; ejemplo 1) y catalizador de Crabtree (9,14 mg, 11,4 μ mol) en diclorometano (0,8 ml) y DMF (0,2 ml). El matraz se acopló al colector de tritio (RC-TRITEC) y se desgasificó mediante congelación-bombeo-descongelación. Se introdujo tritio gaseoso, y la solución de color naranja claro se agitó vigorosamente durante 4 horas en una atmósfera de tritio a 450 mbar. La solución se enfrió con nitrógeno líquido y
 10 el exceso de tritio gaseoso del recipiente de reacción se reabsorbió en una trampa de uranio para la eliminación de tritio. El disolvente se retiró por liofilización y el tritio lábil se retiró por liofilización con una mezcla 9:1 de etanol y agua (3 x 1 ml) y tolueno (2 x 1 ml). El aceite de color pardusco remanente se disolvió en etanol (1,5 ml) y se transfirió a un intercambiador catiónico SCX-2. Se eluyó el catalizador remanente con MeOH (10 ml) y se descartó, y el producto se eluyó con NH₃ en MeOH (3,5 N, 10 ml), se recogió por separado y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (XBridge Prep, 5 μ m, 10 x 250 mm) usando acetonitrilo, agua, y tampón a pH 7 como eluyente. Se obtuvieron 37 MBq (1 mCi) del compuesto del título con una pureza radioquímica de un 99 % y una actividad específica de 936 GBq/mmol (25,3 Ci/mmol),
 15 determinadas por espectrometría MS. El compuesto se almacenó en forma de una solución en tampón a pH 7/DMSO.

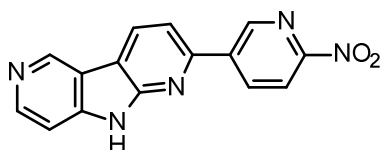
MS: m/z = 265,1 [M+H]⁺, 267,1 [M(³H₁)+H]⁺, 269,1 [M(³H₂)+H]⁺.

Ejemplo 3

[¹⁸F]-2-(6-Fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

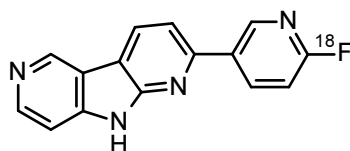


a) 2-(6-Nitro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol



En un matraz de 50 ml (evaporado y purgado con Ar), se combinaron éster de terc-butilo del ácido 2-cloro-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol-9-carboxílico (285 mg, 938 μ mol), éster de pinacol del ácido 2-nitropiridina-5-borónico (469 mg, 1,88 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano (34,5 mg, 42,2 μ mol) y K_2CO_3 (389 mg, 2,81 mmol). Se añadió DMF (24 ml) y el tubo se cerró herméticamente, se evaporó y se purgó con Ar. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante 18 h. La filtración a través de Celite y posteriormente a través de un pequeño lecho de gel de sílice (neutra, 60A, malla 32-63) se continuó con aclarado con una cantidad suficiente de DMF y evaporación hasta sequedad. El sólido de color pardo se disuelve en DMF (20 ml) y se añadió DMSO hasta que resultó una solución casi transparente. Después de la filtración, los disolventes se evaporan hasta casi sequedad. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (37 mg, 13 %) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z: 292,2 $[M+H]^+$.

b) [18F]-2-(6-Fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol



Se disolvió el precursor ($0,7 \pm 0,3$ mg) en 400 μ l dimetilsulfóxido y se sonicó antes de finalizar el bombardeo (EOB). En el EOB, el ion $[18F]$ fluoruro acuoso, producido mediante bombardeo con protones de agua enriquecida con $[18O]$, se atrapó en una columna de intercambio iónico. La columna de intercambio iónico se eluyó con 150 μ l de una solución de reserva de Kryptofix 2,2,2/carbonato potásico (48 mg de Kryptofix 2,2,2 y 10 mg carbonato potásico disueltos en 600 μ l de acetonitrilo:agua 1:1) en el vial de reacción seguido de 250 μ l acetonitrilo. La solución de fluoruro se evaporó hasta sequedad a 110 °C mediante flujo de nitrógeno y además se secó azeotrópicamente con dos adiciones de acetonitrilo (250 μ l cada una). El vial de reacción se transfirió remotamente a la cavidad de microondas (Resonance Instruments) y se enfrió con aire comprimido durante 2 minutos. Se añadió el precursor y a continuación se calentó en el microondas a 50 vatios durante 240 segundos después de lo cual la solución se inactivó con 1 ml de agua.

La solución de reacción se diluyó con 3 ml de tampón de trietilamina (TEA) (pH 7,2) y a continuación se inyectó en la columna de HPLC semipreparativa (XBridge Cl8, 10 μ m, 10 x 150 mm) y se eluyó con tampón de metanol:TEA 15:85 (pH 7,2) a 15 ml/min.

El efluente de HPLC se monitorizó a 254 nm y en un detector de radiactividad en línea. Se observó el cromatograma semipreparativo y se recogió el pico de producto de

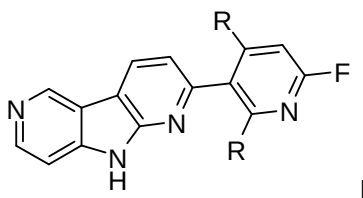
[18F] en 50 ml de agua y se reformuló usando un módulo de SPE automatizado. La solución de producto se eluyó a través de un sistema Waters C-18 SepPak Plus, se lavó con 10 ml de agua Milli-Q, y a continuación se eluyó con 1 ml de etanol absoluto seguido de 10 ml de solución salina normal en el vial de producto final a través de un filtro de esterilización Millipore FG de 0,22 µm.

Se retiraron alícuotas de la botella final para el análisis de control de calidad. Se realizó HPLC analítica (XBridge C18, 3,5 µm, 4,6 x 100 mm) eluyendo con tampón de metanol:TEA 40:60 (pH 7,2) a 2 ml/min monitorizada a 350 nm para determinar la pureza radioquímica y química, la actividad específica y la identidad química.

La radiosíntesis de 57 minutos de [18F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol produjo un producto final promedio de 330,5 mCi, 26,1 % (n = 2) de rendimiento sin corrección por decaimiento. El producto final tuvo una radiactividad específica promedio de 24,684 mCi/µmol y una pureza radioquímica de un 99 %.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



5 en la que

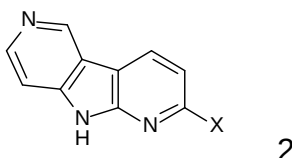
R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ¹⁸flúor;

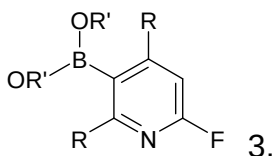
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, siendo los compuestos 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol
³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol
y [18F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

15 3. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, comprendiendo el proceso
a) acoplar un compuesto de fórmula 2 (X = Cl, Br)

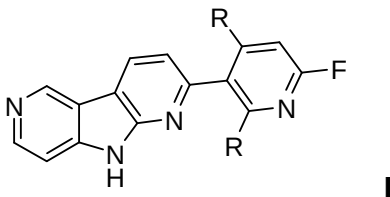


con ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico adecuados de fórmula 3



20

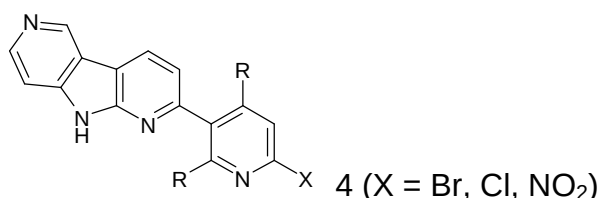
en la que R' es hidrógeno o alquilo inferior,
para proporcionar compuestos de fórmula I



en la que R es hidrógeno,

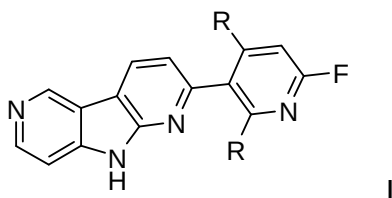
25 y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en un compuesto de fórmula I, en la que R es tritio;
o

b) acoplar un compuesto de fórmula **4**



con reactivos de fluoración adecuados seleccionados entre fluoruro potásico o fluoruro de tetrabutilamonio,

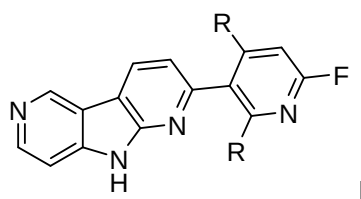
5 para proporcionar compuestos de fórmula **I**



en la que el sustituyente R es hidrógeno

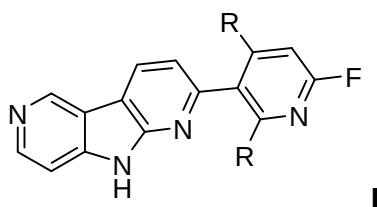
y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o en compuestos de fórmula **I**, en la que R es tritio

10 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **I**



en la que R es hidrógeno, con tritio gaseoso en presencia de un catalizador de iridio, rutenio, rodio o paladio en un disolvente adecuado, seleccionado entre diclorometano, clorobenceno, DMF, DMSO o las mezclas de los mismos para proporcionar un compuesto

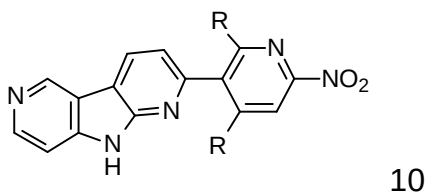
15 de fórmula **I**



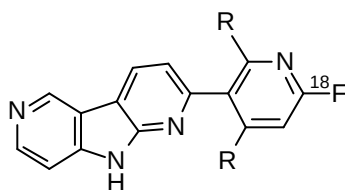
en la que R es tritio, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o

d) disolver un compuesto de fórmula **10**

20



en dimetilsulfóxido y sonicar antes de finalizar el bombardeo con ion [18]fluoruro acuoso a un compuesto de fórmula



I

y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

- 5 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau, agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en la unión y la formación de imágenes de agregados de tau en pacientes de Alzheimer.
- 10 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un estudio de unión a tau.
- 15 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en la formación diagnóstica de imágenes de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.
- 20 8. Preparación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 y un vehículo farmacéutico aceptable.
9. Método de formación de imágenes de depósitos de agregados de tau, que comprende
 - introducir en un mamífero una cantidad detectable de una preparación de acuerdo con la reivindicación 8;
 - permitir tiempo suficiente para que el compuesto de fórmula I se asocie con los depósitos de agregados de tau, y
 - detectar el compuesto asociado con uno o más depósitos de agregados de tau.
- 25 10. El uso de un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 para la formación diagnóstica de imágenes de depósitos de agregados de tau en el cerebro de un mamífero.
- 30

Caso No. 31673

CONTRATO DE TRASPASO

Yo/Nosotros, el, suscrito

Inventor(es)

Empleado por:

Henner Knust, químico, ciudadano alemán
Im Ortsetter 26a, D-79618 Rheinfelden, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Matthias Koerner, químico, ciudadano alemán
Kolpingstrasse 10, D-79639 Grenzach-Wyhien, Alemania

F. Hoffmann-La Roche AG

Dieter Muri, científico, ciudadano suizo
St. Johannis-Ring 108, CH-4056 Basilea, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

Luca Gobbi, químico, ciudadano suizo
Neue Bahnhofstrasse 156, CH-4132 Muttenz, Suiza

F. Hoffmann-La Roche AG

en adelante CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET

para la cual se presentó una solicitud(es) de prioridad en nombre de

Solicitante

F. Hoffmann-La Roche AG

ante la

Oficina de Patentes

Oficina Europea de Patentes

como se describe a continuación:

Caso No.	País	Fecha de Presentación	No. Serial
31673	Europa	08.10.2013	13187764.9

El CEDENTE(S) reconoce el traspaso anterior a

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basilea
Suiza

en adelante CESIONARIO, de todo derecho, título, e interés en, a, y que se deriven de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente por operación de ley, contrato, o de lo contrario.

En cuanto al derecho, título, e interés del CEDENTE(S) en, a, y que se deriven de las invenciones reveladas en la solicitud(es) de patente descrita anteriormente es posible que no hayan sido traspasados al CESIONARIO el CEDENTE(S) por el presente traspasa al CESIONARIO todo el derecho, título, e interés en, a, y que se deriven de la invención y a la solicitud(es) de prioridad anterior, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad.

El CESIONARIO en virtud de este traspaso tendrá el derecho exclusivo y está plenamente facultado para reivindicar prioridad de la solicitud(es) de prioridad descrita anteriormente, solicitar, obtener y poseer patentes en todo el mundo en su propio nombre y a costo propio que reivindicuen prioridad y se basen en todo o en parte en la solicitud(es) de prioridad, mantener cualquier patente otorgada sobre ella y discontinuar cualquier patente o solicitudes de patente según lo considere apropiado.

El CESIONARIO y el CEDENTE por el presente reconocen, confirman, y acuerdan que el CEDENTE ha sido plena y adecuadamente compensado por todos los derechos otorgados o traspasados al CESIONARIO bajo el presente.

Este contrato se registrará e interpretará de conformidad con las leyes sustantivas de Suiza, con la exclusión de la Convención de Viena sobre la Venta Internacional de Productos fechada el 11 de abril de 1980. Los tribunales competentes de la Ciudad de Basilea, Suiza, tendrán jurisdicción exclusiva.

CEDENTE(S)

Basilea, Suiza, 23 de octubre de 2013 Lugar, Fecha	(firma: ilegible) Henner Knust
Basilea, Suiza, 23 de octubre de 2013 Basilea, 21 de mayo de 2013	(firma: ilegible) Matthias Koerner
Basilea, Suiza, 23 de octubre de 2013 Lugar, Fecha	(firma: ilegible) Dieter Muri
Basilea, Suiza, 23 de octubre de 2013 Lugar, Fecha	(firma: ilegible) Luca Gobbi

CESIONARIO

Basilea, Suiza, 11 de noviembre de 2013 Lugar, Fecha	F. Hoffmann-La Roche AG (firma: ilegible) Antonio Natoli Titular del poder	(firma: ilegible) Denise Strebel Mandatario
---	---	---

Legalización

DEBE NOTARIZARSE

El suscrito Notario Público del Cantón de la Ciudad de Basilea (Suiza), Dr. Christoph Nertz, por el presente legaliza la firma anterior de

Señor Henner Knust, ciudadano alemán, residente en Rheinfelden (Alemania),
Señor Matthias Koerner, ciudadano alemán, residente en Grenzach-Wyhlen (Alemania),
Señor Dieter Muri, ciudadano de Rain LU (Suiza), residente en Basilea (Suiza), y
Señor Luca Gobbi, ciudadano de Quinto (Suiza), residente en MuttENZ (Suiza),

Certifica que las personas nombradas son empleadas de F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza).

Igualmente legaliza la firma anterior de

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad anónima con domicilio legal en Basilea (Suiza), proporcionada por

Señor Antonio Natoli, ciudadano de y residente en Basilea (Suiza), y
Señorita Denise Strebel, ciudadana de y residente en Basilea (Suiza),
ambos debidamente facultados para firmar documentos en los que se enajena propiedad de la compañía.

Todos los signatarios y las firmas son conocidos personalmente.

Basilea (Suiza), este día 14 (catorce) de noviembre de 2013 (dos mil trece).

BV 1011/2013

(sello)

(firma: ilegible)



Case No. 31673

ASSIGNMENT AGREEMENT

I/We, the undersigned

Inventor(s)

Employed by:

Henner Knust, chemist, a German citizen
Im Ortsetter 26a, D-79618 Rheinfelden, Germany

F. Hoffmann-La Roche AG

Matthias Koerner, chemist, a German citizen
Kolpingstrasse 10, D-79639 Grenzach-Wyhlen,
Germany

F. Hoffmann-La Roche AG

Dieter Muri, scientist, a Swiss citizen
St. Johannis-Ring 108, CH-4056 Basel, Switzerland

F. Hoffmann-La Roche AG

Luca Gobbi, chemist, a Swiss citizen
Neue Bahnhofstrasse 156, CH-4132 Muttenz,
Switzerland

F. Hoffmann-La Roche AG

hereinafter ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Diazacarbazole derivatives as TAU-PET-ligands

for which (a) priority application(s) was (were) filed on behalf of

Applicant

F. Hoffmann-La Roche AG

with the

Patent Office

European Patent Office

as outlined below:

Case No.	Country	Filing Date	Serial No.
31673	Europe	08.10.2013	13187764.9

ASSIGNOR(S) acknowledge(s) the previous transfer to

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
Switzerland

hereinafter ASSIGNEE, of all right, title, and interest in, to, and deriving from the inventions disclosed in the priority application(s) set forth above by operation of law, contract, or otherwise.

As far as right, title, and interest of the ASSIGNOR(S) in, to, and deriving from the inventions disclosed in the patent application(s) set forth above may not have been transferred to ASSIGNEE, ASSIGNOR(S) herewith assign(s) to ASSIGNEE all right, title, and interest in, to, and deriving from the invention and to the above priority application(s), including the right to claim priority.

ASSIGNEE by virtue of this assignment thereof shall have the exclusive right and is fully entitled to claim priority of the priority application(s) set forth above, to apply for, obtain, and own patents worldwide in its own name and at its own costs that claim priority to and are based in whole or in part on the priority application(s), to maintain any patent granted thereupon and to discontinue any patents or patent applications as it deems appropriate.

Case No. 31673

ASSIGNEE and ASSIGNOR hereby acknowledge, confirm, and agree that ASSIGNOR has been fully and adequately compensated for all rights granted or assigned to ASSIGNEE hereunder.

This agreement shall be governed and construed in accordance with substantive laws of Switzerland, with the exclusion of the Vienna Convention on the International Sale of Goods dated, April 11, 1980. The competent courts of Basel City, Switzerland shall have exclusive jurisdiction.

ASSIGNOR(S)

Basel, Switzerland, October 23, 2013

Place, Date

Henner Knust
Henner Knust

Basel, Switzerland, October 23, 2013

Place, Date

Matthias Koerner
Matthias Koerner

Basel, Switzerland, October 23, 2013

Place, Date

Dieter Muri
Dieter Muri

Basel, Switzerland, October 23, 2013

Place, Date

Luca Gobbi
Luca Gobbi

ASSIGNEE

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel, Switzerland, November 11, 2013.
Place, Date

Antonio Natoli
Holder of procuration

Denise Streb
Mandatory

TO BE NOTARIZED

Legalization

The undersigned Notary Public of the Canton of Basel-Stadt (Switzerland), Dr. Christoph Nertz, herewith legalizes the foregoing signatures of

Mister **Henner Knust**, German citizen, residing in Rheinfelden (Germany),

Mister **Matthias Koerner**, German citizen, residing in Grenzach-Wyhlen (Germany),

Mister **Dieter Muri**, citizen of Rain LU (Switzerland), residing in Basel (Switzerland), and

Mister **Luca Gobbi**, citizen of Quinto (Switzerland), residing in MuttENZ (Switzerland),

He certifies that the named persons are in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland).

He also legalizes the foregoing signature of

F. Hoffmann-La Roche AG, a stock company with legal domicile in Basel (Switzerland), rendered by

Mister Antonio Natoli, citizen of and residing in Basel (Switzerland), and

Miss Denise Strebel, citizen of and residing in Basel (Switzerland),

both duly entitled also to sign documents wherein property of the company is alienated.

All signers and signatures personally known.

B a s e l (Switzerland), this 14th (fourteenth) day of November 2013 (two thousand and thirteen).



BV 1011/2013

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2014/071283	International filing date (day/month/year) 06.10.2014	Priority date (day/month/year) 08.10.2013
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D471/04 A61K31/44 A61P25/28

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Schmid, Arnold Telephone No. +49 89 2399-8591	
--	---	---	---

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ 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 (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ 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 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-10</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

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

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1 Reference is made to the following documents:
 - D1 WO 2009/102498 A1 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS [US]; KOLB HARTMUTH C [US]; WALSH JOSEPH C []) 20 August 2009 (2009-08-20) cited in the application
 - D2 US 2011/182812 A1 (SZARDENINGS ANNA KATRIN [US] ET AL) 28 July 2011 (2011-07-28)
- 2 Claims 7 and 10 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT (diagnosis).

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.
- 3 The present compounds differ from D1 in the fact that D1, table 3 discloses among others only carbazole derivatives instead of the present dipyrrodo-pyrrole tricycle compounds, which additionally do not possess a fluoro-substituted pyridine substituent.

D2 indeed discloses such a fluoro-substituted pyridine substituent. However, it is bound to a quinoline ring instead of the present dipyrrodo-pyrrole system.

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to article 33(2) PCT.
- 4 A skilled person looking for alternative imaging agents for the detection of tau proteins would surely not try to modify neither the compounds of D1 nor of D2 (which both concern imaging agents) in the way as done with a reasonable expectation to obtain compounds exhibiting the desired properties which could be proved by the applicant on figure A and page 11, paragraph "figure A".

Therefore, the present subject-matter involves an inventive step pursuant to article 33(3) PCT.

Re Item VII

Certain defects in the international application

- 1 D2 which represents a relevant prior art should be referred to in the description in accordance to Rule 5(1)(a)(ii) PCT.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Present claim 6 is defined by a use in a "tau-binding study". However, in view of the fact that this expression is vague and has no exactly defined meaning, the subject matter of present claim 6 is unclear and does not meet the requirements of article 6 PCT.



- (51) **International Patent Classification:**
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/EP2014/071283
- (22) **International Filing Date:**
6 October 2014 (06.10.2014)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
13187764.9 8 October 2013 (08.10.2013) EP
- (71) **Applicant (for all designated States except US):** **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (71) **Applicant (for US only):** **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** [US/US]; 340 Kingsland Street, Nutley, New Jersey 07110 (US).
- (72) **Inventors:** **GOBBI, Luca**; Unterer Lehmattweg 19, CH-4463 Buus (CH). **KNUST, Henner**; Im Ortsetter 26a, 79618 Rheinfelden (DE). **KOERNER, Matthias**; Kolpingstrasse 10, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). **MURI, Dieter**; St. Johannis-Ring 108, CH-4056 Basel (CH).
- (74) **Agent:** **POPPE, Regina**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

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

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

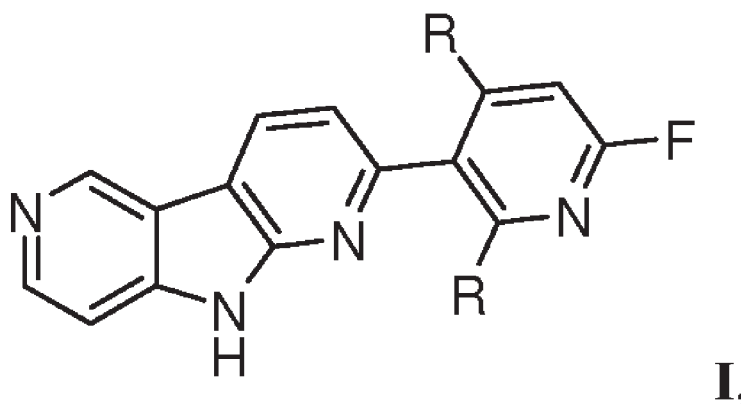
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

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

(54) **Title:** DIAZACARBAZOLE DERIVATIVES AS TAU-PET-LIGANDS



(57) **Abstract:** The present invention relates to a compound of general formula (I) wherein R is hydrogen or tritium; F is fluoro or ¹⁸F-fluoro; or to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. Compounds of formula I include 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole, ³H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole and [¹⁸F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole. The compounds may be used for binding and imaging tau aggregates and related beta-sheet aggregates including besides others beta-amyloid aggregates or alpha-synuclein aggregates.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P31673-WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2014/071283	International filing date (<i>day/month/year</i>) 6 October 2014 (06-10-2014)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 8 October 2013 (08-10-2013)
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒

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 (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐

Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐

Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒

the text is approved as submitted by the applicant

☐

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐

as suggested by the applicant

☐

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/071283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/04 A61K31/44 A61P25/28
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/102498 A1 (SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS [US]; KOLB HARTMUTH C [US]; WALSH JOSEPH C []) 20 August 2009 (2009-08-20) cited in the application table 3, carbazole derivatives; paragraph [0001] - paragraph [0008] -----	1-10
A	US 2011/182812 A1 (SZARDENINGS ANNA KATRIN [US] ET AL) 28 July 2011 (2011-07-28) page 1, paragraph [0003]; examples T126, T127, T138, T455 -----	1-10



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 application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 October 2014

Date of mailing of the international search report

29/10/2014

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Schmid, Arnold

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

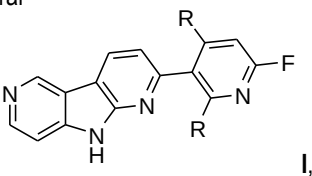
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/071283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009102498	A1	20-08-2009	CA 2715390 A1 20-08-2009
			EP 2247558 A1 10-11-2010
			EP 2599763 A1 05-06-2013
			JP 2011512354 A 21-04-2011
			KR 20100135235 A 24-12-2010
			US 2011046378 A1 24-02-2011
			US 2011091382 A1 21-04-2011
			WO 2009102498 A1 20-08-2009

US 2011182812	A1	28-07-2011	CA 2794004 A1 29-09-2011
			CN 102985411 A 20-03-2013
			EP 2550255 A1 30-01-2013
			JP 2013522365 A 13-06-2013
			KR 20130020781 A 28-02-2013
			US 2011182812 A1 28-07-2011
			WO 2011119565 A1 29-09-2011

 SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 21-12-15 (51) Clasificación Internacional: C07D 471/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): GOBBI, Luca; KNUST, Henner; KOERNER, Matthias y MURI, Dieter. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 13187764.9 08-10-13 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-05-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT (87) Publicación internacional Fecha de presentación de la solicitud: 06-10-14 No. de solicitud: PCT/EP2014/071283 Fecha: 16-04-15 No. Publicación: WO 2015/052105 A1 (54) Título: DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET (57) Resumen: Resumen.- La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general  I, en la que R es hidrógeno o tritio; F es flúor o ¹⁸flúor; o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de fórmula I incluyen 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol, ³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol y [¹⁸F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol. Los compuestos se pueden usar para la unión y la formación de imágenes de agregados de tau y los agregados de lámina beta relacionados incluyendo entre otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína. Sector: Preparaciones médicas, química orgánica, compuestos heterocíclicos.	

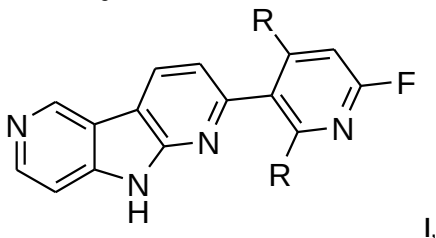
 SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 21-12-15 (51) Clasificación Internacional: C07D 471/04 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): GOBBI, Luca; KNUST, Henner; KOERNER, Matthias y MURI, Dieter. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 13187764.9 08-10-13 EP (85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-05-16 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT (87) Publicación internacional Fecha de presentación de la solicitud: 06-10-14 No. de solicitud: PCT/EP2014/071283 Fecha: 16-04-15 No. publicación: WO 2015/052105 A1 (54) Título: DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET	

(21) No. de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 471/04	
(22) Fecha de solicitud: 21-12-15				(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 13187764.9	(32) Fecha 08-10-13	(33) País EP	(72) Inventor(es): GOBBI, Luca; KNUST, Henner; KOERNER, Matthias y MURI, Dieter.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 06-05-16			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 16-04-15	
	Fecha de presentación de la solicitud: 06-10-14			No. publicación: WO 2015/052105 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2014/071283					
54) Título:					
“DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET”					

Resumen - Sector(es):

Resumen.-

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general



en la que

R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ¹⁸flúor;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I incluyen 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol,

³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol y

[18F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

Los compuestos se pueden usar para la unión y la formación de imágenes de agregados de tau y los agregados de lámina beta relacionados incluyendo entre otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína.

Sector: Preparaciones médicas, química orgánica, compuestos heterocíclicos.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

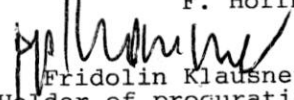
Dado y firmado

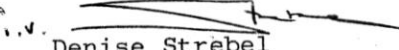
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

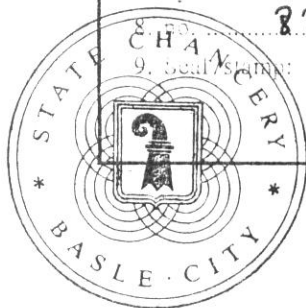
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

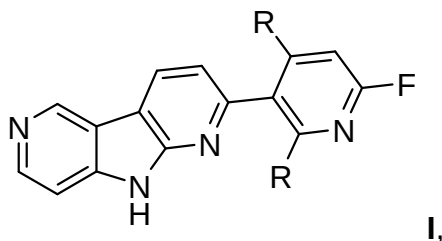
[Signature]



DERIVADOS DE DIAZACARBAZOL COMO LIGANDOS DE TAU PARA PET

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general



en la que

R es hidrógeno o tritio;

F es flúor o ¹⁸flúor;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I incluyen 2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol,

³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol y

[¹⁸F]-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol.

Los compuestos se pueden usar para la unión y la formación de imágenes de agregados de tau y los agregados de lámina beta relacionados incluyendo entre otros agregados de beta-amiloide o agregados de alfa-sinucleína.

SECTOR: Preparaciones médicas, química orgánica, compuestos heterocíclicos.

Figura A



Autorradiograma de ³H-2-(6-fluoro-piridin-3-il)-9H-dipirido[2,3-b;3',4'-d]pirrol

Figura B

