



## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 38935 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/44; C07D 471/04; A61P 25/28**
- (43) Date de publication : **30.12.2016**

- 
- (21) N° Dépôt : **38935**
- (22) Date de Dépôt : **06.10.2014**
- (30) Données de Priorité : **08.10.2013 EP 13187764.9**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
N° Dépôt international Date D'entrée en phase nationale  
**PCT/EP2014/071283 25.03.2016**
- (71) Demandeur(s) :  
• **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel (CH)**  
• **HOFFMANN-LA ROCHE INC., 340 Kingsland Street Nutley, New Jersey 07110 (US)**
- (72) Inventeur(s) :  
**GOBBI, Luca ; KNUST, Henner ; KOERNER, Matthias ; MURI, Dieter**
- (74) Mandataire :  
**SABA&CO**

---

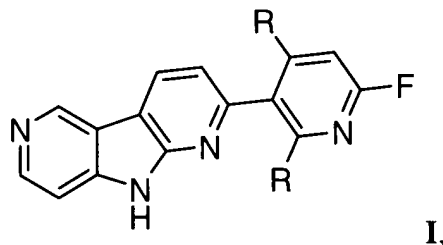
(54) Titre : **DÉRIVÉS DE DIAZACARBAZOLE À TITRE DE LIGANDS TAU-PET**

- (57) Abrégé : Cette invention concerne un composé de formule générale (I) dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou de tritium ; F est un fluoro ou 18fluoro ; ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci. Les composés de Formule I comprennent le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b; 3',4'-d]pyrrole, le 3H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole et le [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole. Ils peuvent être utilisés pour lier et soumettre à imagerie les agrégats tau et les agrégats de feuillets bêta associés comprenant, entre autres, les agrégats bêta-amyloïdes ou les agrégats d'alpha-synucléine.

-23-

## Abrégé

La présente invention concerne un composé de formule générale (I)



dans laquelle

5 R est l'hydrogène ou le tritium;

F est fluoro ou <sup>18</sup>fluoro;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

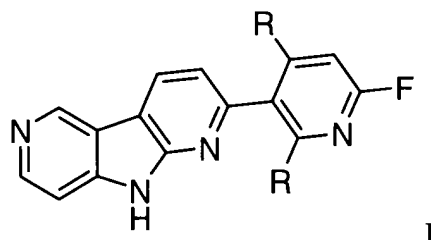
Les composés de formule **I** incluent le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole, le <sup>3</sup>H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole et le [18F]-2-(6-

10 fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

Les composés peuvent être utilisés pour la liaison et l'imagerie d'agrégats de tau et d'agrégats de feuilletts bêta apparentés incluant, entre autres, les agrégats de bêta-amyloïde ou les agrégats d'alpha-synucléine.

**DERIVES DE DIAZACARBAZOLE COMME LIGANDS TEP DE TAU**

La présente invention concerne un composé de formule générale



5 dans laquelle

R est l'hydrogène ou le tritium; et

F est fluoro ou <sup>18</sup>fluoro;

ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule I incluent le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]-  
10 pyrrole, le <sup>3</sup>H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole et le [18F]-2-(6-fluoro-  
pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

Des composés qui ont une structure de base générique similaire sont décrits dans  
*WO2009/102498* pour l'imagerie in vivo de dépôts d'amyloïde pour le diagnostic de la maladie  
d'Alzheimer. Aucun composé tricyclique avec 3 atomes N n'est décrit spécifiquement.

15 Il a été montré que les présents composés peuvent être utilisés pour lier et réaliser  
l'imagerie d'agrégats de tau et d'agrégats de feuilletés bêta apparentés incluant, entre autres, les  
agrégats de bêta-amyloïde ou les agrégats d'alpha-synucléine, en particulier pour une utilisation  
dans la liaison et l'imagerie d'agrégats de tau chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif progressif caractérisé par  
20 un déclin cognitif, une perte irréversible de la mémoire, une désorientation et une dégradation du  
langage (*Arch. Neurol.* 1985, 42(11), 1097-1105). L'examen post-mortem de coupes de cerveaux  
atteints de MA révèle d'abondantes plaques séniles (PS), composées de peptides bêta-amyloïdes  
(Aβ), et de nombreux enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) formés par des filaments de  
protéine tau hyperphosphorylée.

25 Tau appartient à la famille des protéines associées aux microtubules et est exprimée  
principalement dans les neurones où elle joue un rôle important dans l'assemblage des  
monomères de tubuline en microtubules pour constituer le réseau de microtubules neuronaux  
comme pistes pour le transport axonal (*Brain Res. Rev.* 2000, 33(1), 95-130). Tau est traduite à

partir d'un seul gène situé sur le chromosome 17 et l'expression est régulée au cours du développement par un mécanisme d'épissage alternatif générant six isoformes différentes dans le cerveau adulte humain qui peuvent être distinguées par leur nombre de domaines de liaison. Les mécanismes sous-jacents qui conduisent à l'hyperphosphorylation de tau, au mauvais repliement et à l'agrégation ne sont pas bien compris, mais le dépôt d'agrégats de tau suit une voie spatiotemporelle stéréotypée tant au niveau intracellulaire qu'au niveau de la topographie cérébrale.

La récente découverte de mutations du gène de tau conduisant à la démence fronto-temporale (DFT) avec parkinsonisme lié au chromosome 17 a renforcé le rôle prédominant attribué à tau dans la pathogenèse des troubles neurodégénératifs et a souligné le fait que des ensembles distincts d'isoformes de tau exprimés dans des populations neuronales différentes pouvaient conduire à des pathologies différentes (Biochim. Biophys. Acta 2005, 1739(2) 240-250). Les maladies neurodégénératives caractérisées par une accumulation de tau pathologique sont appelées 'tauopathies' (Ann. Rev. Neurosci. 2001, 24, 1121-1159). Outre la MA et la DFT, d'autres tauopathies incluent la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la démence à prédominance d'enchevêtrements, la maladie de Pick, la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), le syndrome de Down et d'autres.

Une corrélation directe a été établie entre l'implication progressive de zones néocorticales et la gravité croissante de la démence, ce qui suggère que des agrégats de tau pathologiques comme les ENF sont un marqueur fiable du processus neurodégénératif. Le degré d'implication des ENF dans la MA est défini par les stades de Braak (Acta Neuropathol. 1991, 82, 239-259). Les stades de Braak I et II sont définis quand l'implication des ENF est confinée principalement à la région transentorhinale du cerveau, les stades III et IV sont diagnostiqués quand des régions limbiques comme l'hippocampe sont impliquées, et les stades V et VI quand une implication néocorticale importante est constatée.

Actuellement, la détection d'agrégats de tau est possible seulement par analyse histologique de matériels de biopsie ou d'autopsie. L'imagerie *in vivo* d'une pathologie de tau fournirait de nouveaux aperçus dans le dépôt d'agrégats de tau dans le cerveau humain et permettrait un examen non invasif du degré de pathologie de tau, de quantifier des changements dans le dépôt de tau au cours du temps, de déterminer sa corrélation avec la cognition et d'analyser l'efficacité d'une thérapie anti-tau. Les ligands potentiels pour détecter des agrégats de tau dans le cerveau vivant doivent franchir la barrière hémato-encéphalique et posséder une grande affinité et une grande spécificité pour les agrégats de tau. A cette fin, les radiotraceurs de

neuro-imagerie couronnés de succès doivent avoir une lipophilie appropriée (logD 1-3) et une faible masse moléculaire (< 450), présenter une clairance rapide dans le sang et une faible liaison non spécifique.

L'objet de la présente demande est de trouver un outil d'imagerie qui améliorera le diagnostic en identifiant des patients potentiels ayant un excès d'agrégats de tau dans le cerveau, qui peuvent être susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer. Il sera utile aussi pour suivre la progression de la maladie. Quand un médicament anti-agrégats de tau devient disponible, l'imagerie d'enchevêtrements de tau dans le cerveau peut procurer un outil essentiel pour suivre le traitement.

Un autre objet de la présente invention est un procédé d'imagerie de dépôts d'agrégats de tau, comprenant

- introduire dans un mammifère une quantité détectable d'une composition
- permettre un temps suffisant pour que le composé de formule I soit associé avec des dépôts d'agrégats de tau, et
- détecter le composé associé avec un ou plusieurs dépôts d'agrégats de tau.

Un autre objet de la présente invention est une composition pharmaceutique, contenant des composés de formule I et des vecteurs pharmaceutiquement acceptables, qui peut être utilisée pour identifier des patients potentiels.

Les définitions suivantes des termes généraux utilisés dans la présente description s'appliquent, que les termes en question apparaissent seuls ou en combinaison.

Tel qu'il est utilisé ici, le terme "alkyle inférieur" désigne un groupe hydrocarboné saturé, c'est-à-dire aliphatique incluant une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée ayant 1 – 7 atomes de carbone. Des exemples de "alkyle" sont méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle.

<sup>3</sup>H désigne un atome de tritium.

F désigne un atome de fluor ou un atome de <sup>18</sup>fluor.

Le terme "groupe partant" désigne halogène ou sulfonate. Des exemples de sulfonates sont tosylate, mésylate, triflate, nosylate ou brosylate.

Le terme "sel pharmaceutiquement acceptable" ou "sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable" englobe les sels avec des acides inorganiques et organiques, comme l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique, l'acide phosphorique, l'acide citrique, l'acide formique, l'acide fumarique, l'acide maléique, l'acide acétique, l'acide succinique, l'acide tartrique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique et analogues.

Il a été trouvé que les composés de formule I peuvent être utilisés pour lier et réaliser l'imagerie d'agrégats de tau et d'agrégats de feuilletés bêta apparentés incluant, entre autres, les agrégats de bêta-amyloïde ou les agrégats d'alpha-synucléine.

Un mode de réalisation de la présente invention sont des composés de formule I lesquels  
5 composés sont le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole, le  $^3\text{H}$ -2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole et le [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

Un mode de réalisation de la présente invention sont d'autres composés de formule I dans laquelle R est l'hydrogène, lequel composé est le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-  
10 b;3',4'-d]pyrrole.

Un mode de réalisation de la présente invention sont d'autres composés de formule I dans laquelle R est le tritium, par exemple le composé suivant  $^3\text{H}$ -2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

Un mode de réalisation de l'invention sont d'autres composés de formule I, dans laquelle F  
15 est  $^{18}\text{F}$ , par exemple le [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

Les positions pour R dans la formule I, si R est le tritium, sont les plus probables. Cependant le tritium peut aussi être trouvé en faibles quantités dans d'autres positions de la molécule. Normalement seul l'un des R est le tritium.

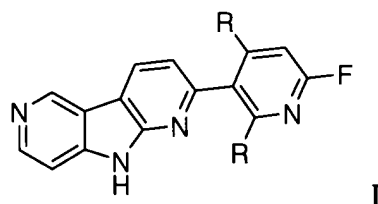
Les composés de formule I peuvent être utilisés dans la liaison et l'imagerie d'agrégats de  
20 tau, d'agrégats de bêta-amyloïde, d'agrégats d'alpha-synucléine ou d'agrégats de huntingtine. L'utilisation préférée des composés de formule I est l'utilisation dans la liaison et l'imagerie d'agrégats de tau chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

De plus, les composés de formule I peuvent être utilisés dans une étude de liaison de tau.

Les composés de formule I sont appropriés pour l'imagerie diagnostique d'agrégats de tau  
25 dans le cerveau d'un mammifère.

L'invention est utilisée aussi pour l'imagerie diagnostique de dépôts d'agrégats de tau dans le cerveau d'un mammifère.

Les présents composés de formule I

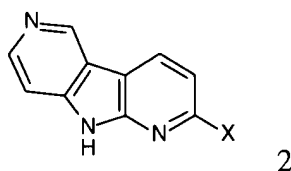


I

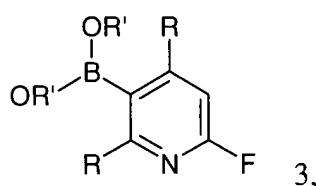
-5-

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés par le procédé décrit ci-dessous, lequel procédé comprend

a) le couplage d'un composé de formule **2** (X = Cl, Br)

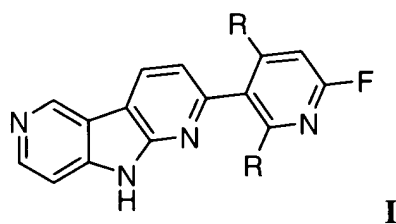


5 avec des acides boroniques ou des esters d'acides boroniques appropriés de formule 3



dans laquelle R' est l'hydrogène ou alkyle inférieur,

pour donner des composés de formule **I**



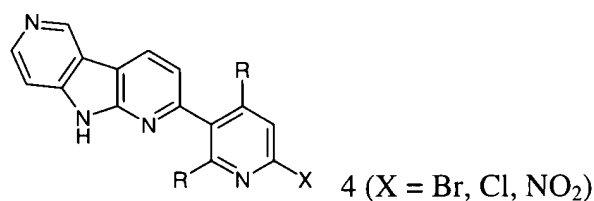
10 dans laquelle R est l'hydrogène,

et, si on le souhaite, la conversion du composé obtenu en sels d'addition d'acide

pharmaceutiquement acceptables ou en composés de formule **I**, dans laquelle R est le tritium,

ou

b) le couplage de composés de formule **4**

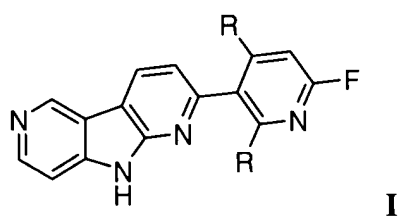


15

avec des réactifs fluorants appropriés choisis parmi le fluorure de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium,

pour donner des composés de formule **I**

-6-

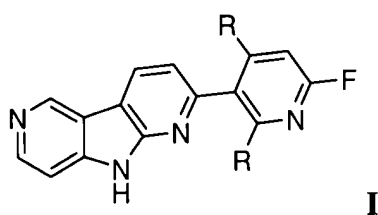


dans laquelle le substituant R est l'hydrogène

et, si on le souhaite, la conversion du composé obtenu en sels d'addition d'acide

pharmaceutiquement acceptables ou en composés de formule I, dans laquelle R est le tritium

5 c) la réaction d'un composé de formule I

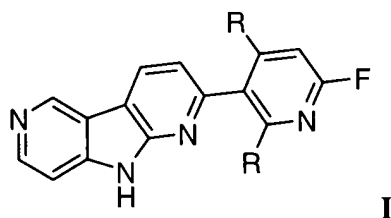


dans laquelle R est l'hydrogène, avec du gaz tritium en présence d'un catalyseur, par exemple des

complexes contenant de l'iridium, du ruthénium, du rhodium ou du palladium dans un solvant

approprié, par exemple le dichlorométhane, le chlorobenzène, le DMF, le DMSO ou des

10 mélanges de ceux-ci pour donner un composé de formule I

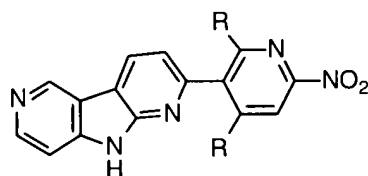


dans laquelle R est le tritium, et, si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels

d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, ou

d) la dissolution d'un composé de formule

15

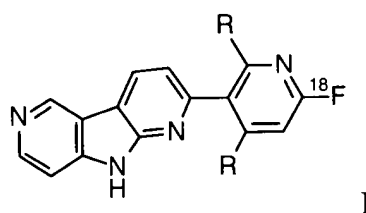


Dans le diméthylsulfoxyde et la sonication avant la fin du bombardement avec des ions

fluorure[18] aqueux en un composé de formule



-7-



et, si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

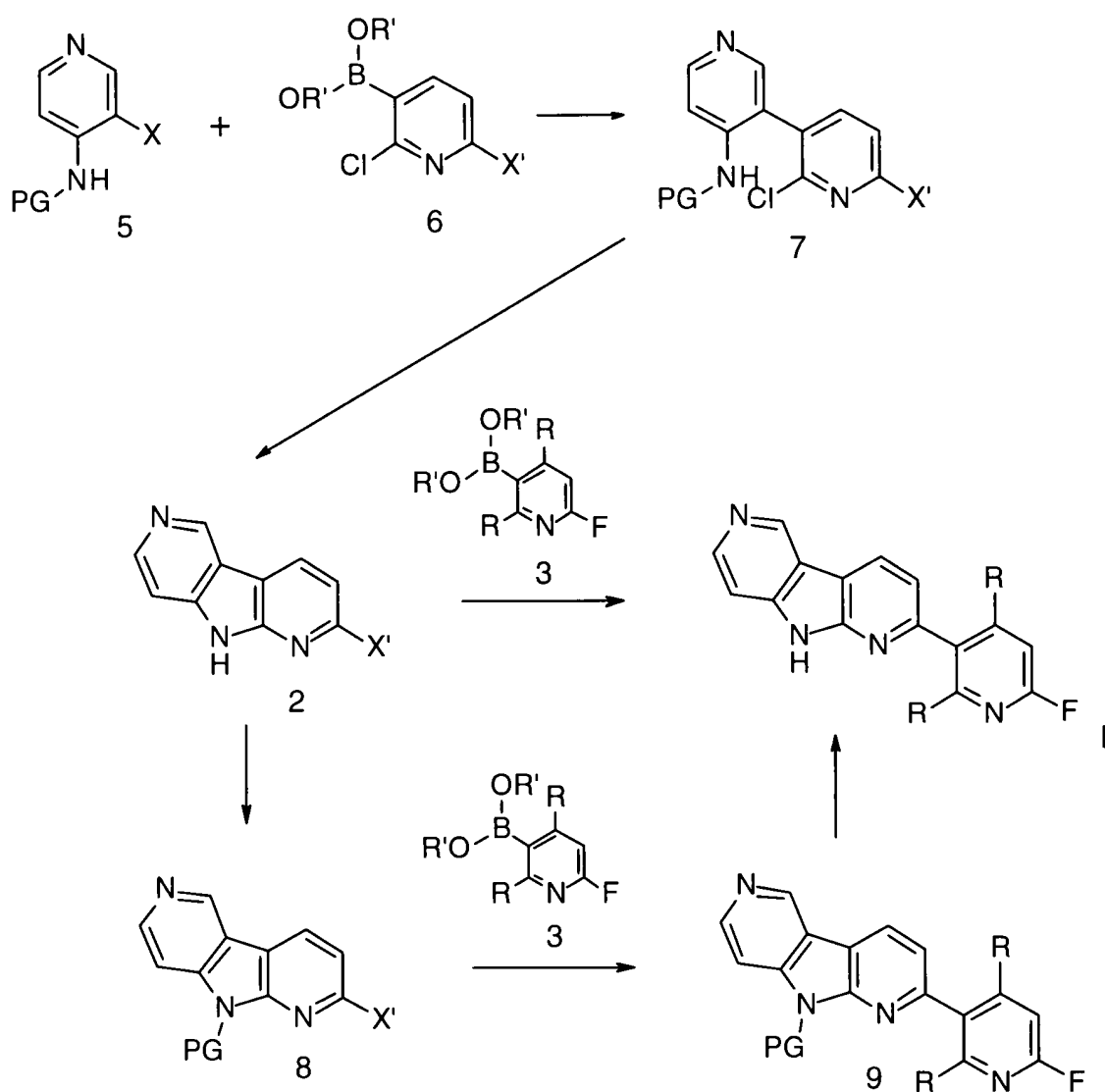
Les schémas 1-2 suivants décrivent les procédés pour la préparation de composés de formule I de manière plus détaillée. Les produits de départ sont des composés connus ou peuvent être préparés selon des procédés connus dans la technique.

La préparation des composés de formule I de la présente invention peut être conduite selon des voies de synthèse séquentielles ou convergentes. Les compétences requises pour conduire les réactions et les purifications des produits résultants sont connues de l'homme du métier. Les substituants et les indices utilisés dans la description suivante des procédés ont la signification donnée précédemment ici sauf indication contraire.

De manière plus détaillée, les composés de formule I peuvent être fabriqués par les procédés donnés ci-dessous, par les procédés donnés dans les exemples ou par des procédés analogues. Les conditions réactionnelles appropriées pour les étapes réactionnelles individuelles sont connues de l'homme du métier. La séquence de réactions n'est pas limitée à celle présentée dans les schémas 1-2, cependant, selon les produits de départ et leur réactivité respective, la séquence d'étapes réactionnelles peut être modifiée librement. Les produits de départ sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés par des procédés analogues aux procédés donnés ci-dessous, par des procédés décrits dans les références citées dans la description ou dans les exemples, ou par des procédés connus dans la technique.

-8-

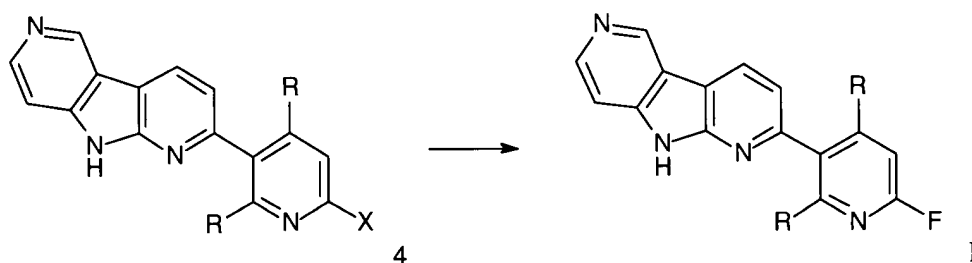
Schéma 1



Selon le schéma 1, les composés de formule I dans laquelle R est l'hydrogène, peuvent être préparés à partir de 4-amino-pyridines protégées 5 (X = Cl, Br) et d'acides pyridineboroniques 2,6-di-halogénés 6 (R' = H, alkyle inférieur). Des conditions de couplage croisé catalysé par un métal de transition au moyen d'un système de catalyseur comme par exemple Pd(OAc)<sub>2</sub> et PPh<sub>3</sub> et d'une base comme par exemple la triéthylamine dans un solvant approprié comme le DMF conduisent aux bipyridines 7. La déprotection et la cyclisation intramoléculaire peuvent être accomplies sous forme d'un mode opératoire monotape au moyen d'une base comme par exemple le carbonate de potassium et d'un activateur comme par exemple le 18-couronne-6 dans un solvant approprié comme le DMF et donnent l'intermédiaire 1,6-diazacarbazole 2. La transformation finale en composés de formule I peut être accomplie par une réaction de couplage croisé catalysée par un métal de transition directe au moyen d'acides pyridineboroniques

appropriés **3**, d'un catalyseur comme par exemple Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et d'une base comme par exemple le carbonate de potassium dans un solvant approprié comme le DMF. À titre d'alternative, le 1,6-diazacarbazole **2** est d'abord converti en les intermédiaires protégés **8** via réaction avec un réactif approprié, par exemple le dicarbonate de di-tert-butyle, dans un solvant approprié comme par exemple le DMF, suivie par une réaction de couplage croisé catalysée par un métal de transition en les intermédiaires **9** au moyen d'acides pyridineboroniques appropriés **3**, d'un catalyseur comme par exemple Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> et d'une base comme par exemple le carbonate de potassium dans un solvant comme le DMF. La déprotection conduit ensuite aux composés de formule **I**.

Schéma 2

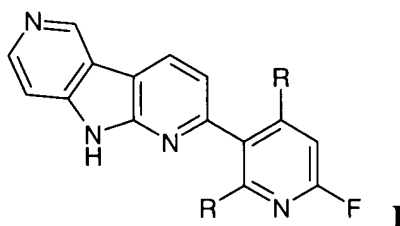


10

Selon le schéma 2, un composé de formule **I**, dans laquelle R est l'hydrogène, peut être préparé par traitement d'un composé de formule **4** (X = Br, Cl, nitro); préparé selon la synthèse de composés de formule **I** décrite dans le schéma 1, avec un réactif fluorant approprié comme par exemple le fluorure de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant approprié comme par exemple le DMF ou le DMSO.

15

Les composés de formule **I** dans laquelle R est le tritium ou F est <sup>18</sup>F



peuvent être préparés d'une manière conventionnelle comme décrit dans les exemples spécifiques. Les composés de formule **I** ne contiennent pas simultanément du tritium et <sup>18</sup>F.

#### 20 Isolement et purification des composés

L'isolement et la purification des composés et des intermédiaires décrits ici peuvent être réalisés, si on le souhaite, par tout mode opératoire de séparation ou de purification approprié comme, par exemple, la filtration, l'extraction, la cristallisation, la chromatographie sur colonne, la chromatographie sur couche mince, la chromatographie sur couche épaisse, la chromatographie

liquide basse ou haute pression préparative ou une combinaison de ces modes opératoires. Des illustrations spécifiques de modes opératoires de séparation et d'isolement appropriés peuvent être trouvées en se référant aux présentes préparations et aux présents exemples ci-dessous.

Cependant, d'autres modes opératoires de séparation ou d'isolement équivalents pourraient bien  
5 être entendus aussi. Les mélanges racémiques de composés de formule I chiraux peuvent être séparés par CLHP chirale.

#### Sels de composés de formule I

Les composés de formule I sont basiques et peuvent être convertis en un sel d'addition d'acide correspondant. La conversion est accomplie par traitement avec au moins une quantité  
10 stœchiométrique d'un acide approprié, comme l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et analogues, et d'acides organiques comme l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide glycolique, l'acide pyruvique, l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique, l'acide  
15 mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide salicylique et analogues. Typiquement, la base libre est dissoute dans un solvant organique inerte comme le diéthyléther, l'acétate d'éthyle, le chloroforme, l'éthanol ou le méthanol et analogues, et l'acide est ajouté dans un solvant similaire. La température est maintenue entre 0°C et 50°C. Le sel résultant précipite spontanément ou peut être précipité par  
20 addition d'un solvant moins polaire.

Les sels d'addition d'acide des composés basiques de formule I peuvent être convertis en les bases libres correspondantes par traitement avec au moins un équivalent stœchiométrique d'une base appropriée comme l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, l'ammoniac, et analogues.

25 Les composés ont été étudiés selon le test donné ci-après.

#### **Test de déplacement in vitro de radioligand de tau**

Ce test de liaison in vitro évalue l'affinité de composés pour des agrégats de tau natifs. Les composés sont co-incubés avec le radioligand spécifique de tau bien établi [<sup>3</sup>H]T808 et l'activité  
30 de déplacement de la liaison de [<sup>3</sup>H]T808 du composé est déterminée par autoradiographie in vitro au moyen de coupes de cerveaux humains atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) (voir la figure B).

**Matériels**

Des cerveaux humains atteints de MA sont achetés chez Banner Sun Health Research Institute (Sun City, AZ, USA). Le diagnostic pathologique de la MA est établi selon des critères du NIA-Reagan Institute standard sur la base de données neuropathologiques. Le radioligand [<sup>3</sup>H]T808  
5 était la ([<sup>3</sup>H]-2-[4-(2-fluoro-éthyl)-pipéridin-1-yl]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine synthétisée en interne, de pureté radiochimique 99,0 %). A titre de référence, T808 froid est utilisé (2-[4-(2-fluoro-éthyl)-pipéridin-1-yl]-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyrimidine). Pour l'autoradiographie des plaques d'imagerie FujiFilm (BAS-IP TR 2025) sont exposées aux coupes et lues avec un lecteur de plaques d'imagerie FujiFilm (BAS-5000).

**10 Procédé**

Des coupes de cerveaux humains atteints de MA épaisses de dix µm sont produites avec un cryostat (Leica CM3050) à une température de la chambre de -17 °C et une température de l'objet de -15 °C. Les coupes sont transférées à des lames de microscope Histobond+ (Marienfeld Laboratory Glasware). Après séchage pendant 3 heures à la température ambiante, les coupes  
15 sont conservées à -20°C. Les coupes sont incubées avec le radioligand (10 nM) et le composé froid respectif (à différentes concentrations) dans du tampon Tris 50 mM, pH 7,4 à la température ambiante pendant 30 min. Après lavage 3 x 10 min à 4°C dans du tampon Tris 50 mM, pH 7,4 et 3 immersions rapides dans H<sub>2</sub>O dist. à 4 °C, les coupes sont séchées à 4°C pendant 3 h. Les coupes sont placées dans une cassette FujiFilm (BAS 2025), exposées avec une  
20 plaque d'imagerie pendant cinq jours et ensuite scannées avec une résolution de 25 µM par pixel.

**Analyse des données**

L'intensité du signal (Dens - PSL/mm<sup>2</sup>) dans la région d'intérêt (RI) de l'autoradiogramme est quantifiée avec le logiciel MCID analysis (version 7.0, Imaging Research Inc.). La liaison spécifique (LS) de la liaison de [<sup>3</sup>H]T808 en l'absence ou en présence d'un composé est calculée  
25 en soustrayant le signal de liaison non spécifique dans la substance blanche, ce qui donne LS<sub>[<sup>3</sup>H]T808 seulement</sub> et LS<sub>composé</sub>. Le % de déplacement par les différents composés est calculé comme suit:

$$\% \text{ de déplacement} = 100 - (\text{LS}_{\text{composé}} / \text{LS}_{[\text{3H}]T808 \text{ seulement}}) * 100.$$

**Données de validation**

30 Dans chaque expérience, T808 froid est utilisé comme témoin interne positif. On s'attend à ce que la co-incubation de quantités équimolaires de T808 chaud et froid réduise la liaison spécifique d'approximativement 50 %.

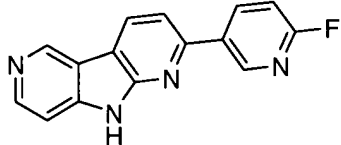
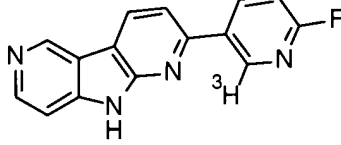
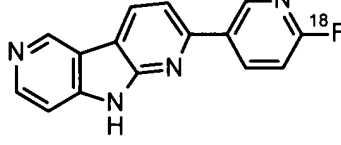
**Références**

A.K. Szardenings et al. 'Imaging agents for detecting neurological disorders'. *Demande de brevet US US20110182812*

W. Zhang et al., 'A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies'.

5 *Journal of Alzheimer's Disease* 31 (2012) 601-612.

**Tableau 1**

Structure	Nom	% de déplacement de [ <sup>3</sup> H]T808 (10 nM)	Ex.
	2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole	43	1
	<sup>3</sup> H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole		2
	[ <sup>18</sup> F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole		3

**Figure A:**

10 Autoradiogramme du <sup>3</sup>H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole incubé avec une coupe corticale de cerveau humain obtenue auprès d'un patient atteint de MA classée au stade de Braak V. La concentration de radioligand était 3,2 nM. Le radioligand présente une coloration pointillée d'agrégats de tau dans une configuration de distribution en couches.

Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés sous forme de préparations pharmaceutiques. Les préparations pharmaceutiques peuvent être administrées sous forme de solutions pour injection.

15 Les composés de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être mis en œuvre avec des vecteurs inorganiques ou organiques pharmaceutiquement inertes pour la

production de préparations pharmaceutiques. Des vecteurs appropriés pour la production de solutions et de sirops sont, par exemple, l'eau, les polyols, le saccharose, le sucre inverti, le glucose et analogues. Des adjuvants, comme les alcools, les polyols, le glycérol, les huiles végétales et analogues, peuvent être utilisés pour les solutions aqueuses pour injection de sels solubles dans l'eau de composés de formule I, mais ne sont pas nécessaires en règle générale. Des vecteurs appropriés pour les suppositoires sont, par exemple, les huiles naturelles ou durcies, les cires, les graisses, les polyols semi-liquides ou liquides et analogues.

De plus, les préparations pharmaceutiques peuvent contenir des conservateurs, des solubilisants, des stabilisants, des agents mouillants, des émulsifiants, des édulcorants, des colorants, des aromatisants, des sels pour modifier la pression osmotique, des tampons, des agents masquants ou des antioxydants. Elles peuvent aussi contenir encore d'autres substances thérapeutiquement intéressantes.

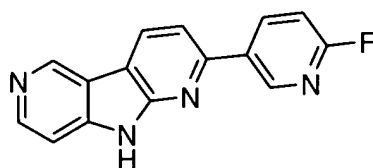
La posologie peut varier dans des limites étendues et sera, bien entendue, adaptée aux exigences individuelles dans chaque cas particulier.

15

### Section expérimentale:

#### Exemple 1

#### 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole



#### Étape 1: N-[3-(2,6-dichloro-3-pyridyl)-4-pyridyl]carbamate de tert-butyle

Un ballon préchauffé a été mis sous vide et rempli de nouveau avec de l'argon plusieurs fois et chargé avec du 3-iodopyridin-4-ylcarbamate de tert-butyle (4,56 g, 14,2 mmol), de l'acide 2,6-dichloropyridin-3-ylboronique (5,46 g, 28,4 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (320 mg, 1,42 mmol) et de la triphénylphosphine (371 mg, 1,41 mmol) sous une atmosphère d'argon. De la triéthylamine (4,32 g, 5,94 mL, 42,7 mmol) dans le DMF (137 mL) a été ajoutée et le mélange réactionnel a été chauffé à 100 °C et agité pendant 3 h. Le solvant a été évaporé sensiblement complètement. De l'eau a été ajoutée et la suspension de produit brut a été extraite avec de l'acétate d'éthyle deux fois. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau (3 x), séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et

le solvant a été évaporé. La trituration du produit brut avec du dichlorométhane a donné 1,92 g de produit souhaité. La phase de dichlorométhane a été évaporée et purifiée par chromatographie flash (utilisant du gel de silice et un gradient d'acétate d'éthyle/heptane) pour produire au total 3,39 g (~90 % de pureté, 63 % de rendement) de N-[3-(2,6-dichloro-3-pyridyl)-4-pyridyl]-

5 carbamate de tert-butyle sous forme d'un solide jaune clair.

MS:  $m/z = 340,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Étape 2: 2-chloro-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole

Une suspension de N-[3-(2,6-dichloro-3-pyridyl)-4-pyridyl]carbamate de tert-butyle (264 mg, 776  $\mu\text{mol}$ ), de carbonate de potassium (215 mg, 1,55 mmol) et de 18-couronne-6 (226 mg, 854  $\mu\text{mol}$ ) dans le DMF (15,8 mL) a été chauffée à 100 °C et agitée pendant 3 h sous une atmosphère d'argon. De l'eau a été ajoutée et la suspension de produit brut a été extraite avec de l'acétate d'éthyle deux fois. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau (deux fois), de la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et le solvant a été évaporé. La trituration du produit brut avec un peu de méthanol a donné le 2-chloro-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole (105 mg, 63 % de

10

15

MS:  $m/z = 204,3$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Étape 3: tert-butylester d'acide 2-chloro-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique

Une suspension d'hydrure de sodium (26,5 mg, 607  $\mu\text{mol}$ ) dans le DMF sec (1,5 mL) a été refroidie à 0 °C et, sous argon, une solution de 2-chloro-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole (103 mg, 506  $\mu\text{mol}$ ) dans le DMF sec (3,0 mL) a été ajoutée. L'agitation a été continuée à 0 °C pendant 10 min et à température ambiante pendant 30 min. Après refroidissement à 0 °C et addition de dicarbonate de di-tert-butyle (132 mg, 141  $\mu\text{L}$ ) dans le DMF sec (0,75 mL) a été ajouté et l'agitation a été continuée à température ambiante pendant une nuit. De l'eau a été ajoutée et le mélange réactionnel a été extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La couche

20

25

organique combinée a été lavée avec de l'eau (deux fois) et de la saumure, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée. Le tert-butylester d'acide 2-chloro-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique a été obtenu après purification par chromatographie flash (utilisant du gel de silice et un gradient de méthanol/dichlorométhane) sous forme d'un solide blanc cassé (113 mg, 73,5 %).

30 MS:  $m/z = 304,1$  (M+H)<sup>+</sup>.

#### Étape 4: tert-butylester d'acide 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique

Un récipient à micro-ondes a été chargé sous une atmosphère d'argon avec du tert-butylester



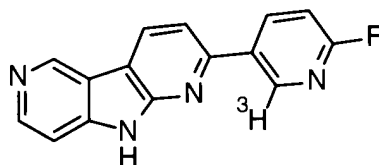
d'acide 2-chloro-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique (100 mg, 329  $\mu\text{mol}$ ), de la 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine (147 mg, 658  $\mu\text{mol}$ ), du carbonate de potassium (137 mg, 988  $\mu\text{mol}$ ) et un complexe de 1,1'-bis(diphénylphosphino)-ferrocène-dichloropalladium (II) avec le dichlorométhane (10,8 mg, 13,2  $\mu\text{mol}$ ) et le récipient a  
5 été fermé hermétiquement, mis sous vide et rempli de nouveau avec de l'argon. Du DMF (7 mL) a été ajouté et le mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C et agité pendant 17 h. Le mélange réactionnel a été filtré. De l'eau a été ajoutée au filtrat et le mélange réactionnel a été extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La couche organique combinée a été lavée avec de l'eau (3 x), séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. La trituration du mélange de produit brut avec un peu de  
10 méthanol a donné le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole ( $m/z = 265,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>) sous forme d'un solide rouge clair (23 mg avec 80 % de pureté, 21 %). Le liquide a été évaporé et purifié par chromatographie flash (utilisant du gel de silice et un gradient de méthanol/dichlorométhane) pour donner le tert-butylester d'acide 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique sous forme d'un solide blanc cassé (12 mg, 10 %).  
15 MS:  $m/z = 365,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Étape 5: 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole

Une solution jaune clair de tert-butylester d'acide 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique (22 mg, 60,4  $\mu\text{mol}$ ) et d'acide trifluoroacétique (33,3  $\mu\text{L}$ , 432  $\mu\text{mol}$ ) dans le dichlorométhane (0,5 mL) a été agitée à température ambiante pendant une nuit. Après  
20 refroidissement à 0 °C, de la triéthylamine (70  $\mu\text{L}$ , 503  $\mu\text{mol}$ ) a été ajoutée et tous les produits volatils ont été retirés. Le produit brut a été purifié par CLHP préparative (utilisant une colonne Gemini C18 et un gradient d'eau avec 0,1% de triéthylamine/acétonitrile) pour donner le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole sous forme d'un solide blanc cassé (14 mg, 88 %).  
25 MS:  $m/z = 265,1$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Exemple 2

#### <sup>3</sup>H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole



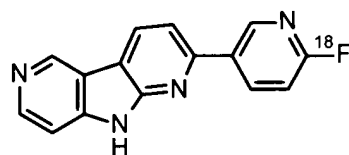
Dans un ballon de tritiation de 2 ml, du 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]-pyrrole (2,0 mg, 7,6  $\mu\text{mol}$ ; exemple 1) et du catalyseur de Crabtree (9,14 mg, 11,4  $\mu\text{mol}$ ) ont été dissous dans le dichlorométhane (0,8 mL) et le DMF (0,2 mL). Le ballon a été fixé au distributeur de tritium (RC-TRITEC) et dégazé par congélation-pompage-décongélation. Du gaz tritium a été introduit, et la solution orange clair a été agitée vigoureusement pendant 4 heures dans une atmosphère de tritium à 450 mbar. La solution a été refroidie par l'azote liquide et l'excès de gaz tritium dans le récipient réactionnel a été réabsorbé sur un piège à uranium pour tritium usé. Le solvant a été retiré par lyophilisation et le tritium labile a été retiré par lyophilisation avec un mélange 9:1 d'éthanol et d'eau (3 x 1 mL) et du toluène (2 x 1 mL). L'huile brunâtre restante a été dissoute dans l'éthanol (1,5 mL) et transférée sur un échangeur de cations SCX-2. Le catalyseur restant a été élué avec MeOH (10 mL) et jeté, et le produit a été élué avec  $\text{NH}_3$  dans MeOH (3,5 N, 10 mL), recueilli séparément et concentré sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par CLHP préparative (XBridge Prep, 5  $\mu\text{m}$ , 10 x 250 mm) utilisant de l'acétonitrile, de l'eau, et un tampon à pH 7 comme éluant. 37 MBq (1 mCi) de composé du titre ont été obtenus avec une pureté radiochimique de 99% et une activité spécifique de 936 GBq/mmol (25,3 Ci/mmol), déterminée par spectrométrie MS. Le composé a été conservé sous forme d'un tampon pH 7/solution dans le DMSO.

MS:  $m/z = 265,1 [M+H]^+$ , 267,1  $[M(^3\text{H}_1)+H]^+$ , 269,1  $[M(^3\text{H}_2)+H]^+$

20

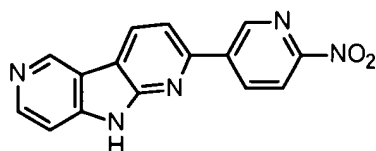
### Exemple 3

#### [ $^{18}\text{F}$ ]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole



25

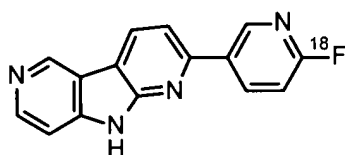
#### a) 2-(6-nitro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole



Dans un ballon de 50 mL (soumis à évaporation et purgé avec Ar), du tert-butylester d'acide 2-chloro-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole-9-carboxylique (285 mg, 938  $\mu\text{mol}$ ), de l'ester pinacolique de l'acide 2-nitropyridine-5-boronique (469 mg, 1,88 mmol), du complexe de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène-dichloropalladium(II) avec le dichlorométhane (34,5 mg, 42,2  $\mu\text{mol}$ ) et

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (389 mg, 2,81 mmol) ont été combinés. Du DMF (24 mL) a été ajouté et le tube a été fermé hermétiquement, soumis à évaporation et purgé avec Ar. Le mélange réactionnel a été chauffé à 90 °C et agité pendant 18 h. La filtration sur de la Celite et ensuite sur un petit tampon de gel de silice (neutre, 60A, mesh 32-63) a été suivie par un rinçage avec suffisamment de DMF et une évaporation à siccité. Le solide brun est dissous dans le DMF (20 mL) et du DMSO a été ajouté jusqu'à ce qu'il en résulte une solution presque limpide. Après filtration, les solvants sont évaporés presque à siccité. La purification par CLHP prep a donné le composé du titre (37 mg, 13 %) sous forme d'un solide jaune. MS m/z: 292,2 [M+H] +

10 b) [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole



Le précurseur, (0,7 ± 0,3 mg), a été dissous dans 400 µL de diméthylsulfoxyde et soumis à une sonication avant la fin du bombardement (FDB). À la FDB, l'ion fluorure [18F] aqueux, produit par bombardement protonique d'eau enrichie en [18O], a été piégé sur une colonne échangeuse d'ions. La colonne échangeuse d'ions a été éluée avec 150 µL d'une solution de réserve de Kryptofix 2.2.2/carbonate de potassium (48 mg de Kryptofix 2.2.2 et 10 mg de carbonate de potassium dissous dans 600 µL d'acétonitrile:eau 1:1) dans le récipient réactionnel suivie par 250 µL d'acétonitrile. La solution de fluorure a été évaporée à siccité à 110 °C via un courant d'azote et ensuite séchée azéotropiquement par deux additions d'acétonitrile (250 µL chaque). Le récipient réactionnel a été transféré à distance dans la cavité à micro-ondes (Resonance Instruments) et refroidi avec de l'air comprimé pendant 2 minutes. Le précurseur a été ajouté puis traité aux micro-ondes à 50 watts pendant 240 secondes après quoi la solution a été trempée avec 1 mL d'eau.

La solution réactionnelle a été diluée avec 3 mL de tampon triéthylamine (TEA) (pH 7,2) puis injectée sur la colonne de CLHP semipréparative (XBridge Cl8, 10 µm, 10x150 mm) éluée avec du méthanol:tampon TEA 15:85 (pH 7,2) à 15 mL/min.

L'effluent de CLHP a été suivi à 254 nm et un détecteur de radioactivité en ligne. Le chromatogramme semi-préparatif a été observé et le pic de produit [18F] a été recueilli dans 50 mL d'eau et reformulé en utilisant un module de SPE automatique. La solution de produit a été éluée sur une Waters C-18 SepPak Plus, lavée avec 10 mL d'eau Milli-Q, puis éluée avec 1 mL

-18-

d'éthanol absolu suivi par 10 mL de solution salée normale dans le récipient de produit final via un filtre stérilisant Millipore FG de 0,22 µm.

Des portions aliquotes ont été retirées de la bouteille finale pour l'analyse de contrôle de la qualité. Une CLHP analytique (XBridge C18, 3,5 µm, 4,6x100 mm) éluée avec du

5 méthanol:tampon TEA 40:60 (pH 7,2) à 2 mL/min suivie à 350 nm a été réalisée pour déterminer la pureté radiochimique et chimique, l'activité spécifique et l'identité chimique.

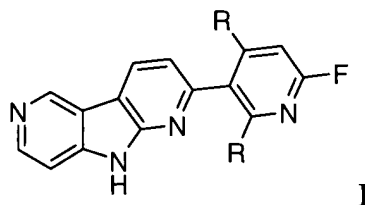
La radio-synthèse de 57 minutes de [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]-pyrrole produisait un produit final moyen de 330,5 mCi, 26,1 % (n=2) de rendement non corrigé pour la désintégration. Le produit final avait une radioactivité spécifique moyenne de 24,684

10 mCi/µmole et une pureté radiochimique de 99 %.

-19-

Revendications

1. Composé de formule



dans laquelle

5 R est l'hydrogène ou le tritium;

F est fluoro ou <sup>18</sup>fluoro;

ou sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule I selon la revendication 1, lesquels composés sont

10 le 2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole

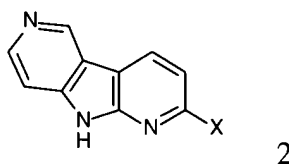
le <sup>3</sup>H-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole

et le [18F]-2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole.

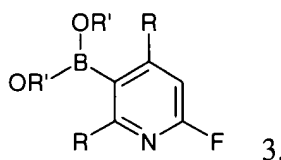
3. Procédé pour la fabrication d'un composé de formule I tel que défini dans l'une quelconque

15 des revendications 1 ou 2, lequel procédé comprend

a) le couplage d'un composé de formule 2 (X = Cl, Br)



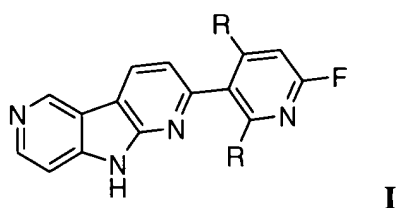
avec des acides boroniques ou des esters d'acides boroniques appropriés de formule 3



20 dans laquelle R' est l'hydrogène ou alkyle inférieur,

pour donner des composés de formule I

-20-



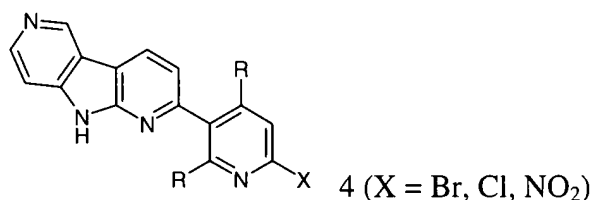
dans laquelle R est l'hydrogène,

et, si on le souhaite, la conversion du composé obtenu en sels d'addition d'acide

pharmaceutiquement acceptables ou en un composé de formule **I**, dans laquelle R est le tritium;

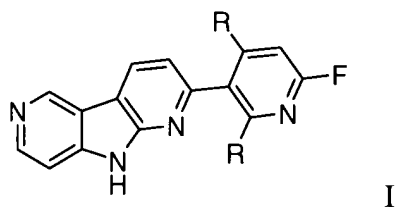
5 ou

b) le couplage d'un composé de formule **4**



avec des réactifs fluorants appropriés choisis parmi le fluorure de potassium ou le fluorure de tétrabutylammonium,

10 pour donner des composés de formule **I**

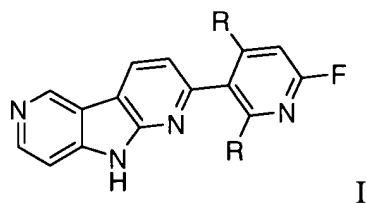


dans laquelle le substituant R est l'hydrogène

et, si on le souhaite, la conversion du composé obtenu en sels d'addition d'acide

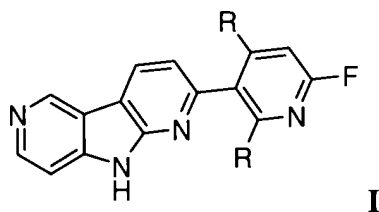
pharmaceutiquement acceptables ou en composés de formule **I**, dans laquelle R est le tritium

15 c) la réaction d'un composé de formule **I**



dans laquelle R est l'hydrogène, avec du gaz tritium en présence d'un catalyseur à l'iridium, au ruthénium, au rhodium ou au palladium dans un solvant approprié, choisi parmi le

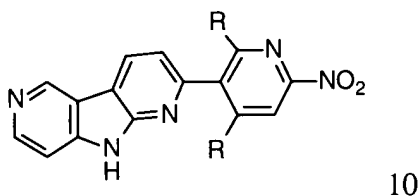
dichlorométhane, le chlorobenzène, le DMF, le DMSO ou des mélanges de ceux-ci pour donner un composé de formule **I**



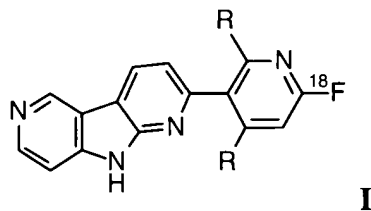
dans laquelle R est le tritium, et, si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels

5 d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables ou

d) la dissolution d'un composé de formule **10**



dans le diméthylsulfoxyde et la sonication avant la fin du bombardement avec des ions fluorure[18] aqueux en un composé de formule



10

et, si on le souhaite, la conversion des composés obtenus en sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

4. Composé de formule **I** selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation  
15 dans la liaison et l'imagerie d'agrégats de tau, d'agrégats de bêta-amyloïde ou d'agrégats d'alpha-synucléine.

5. Composé de formule **I** selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation  
dans la liaison et l'imagerie d'agrégats de tau chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

20

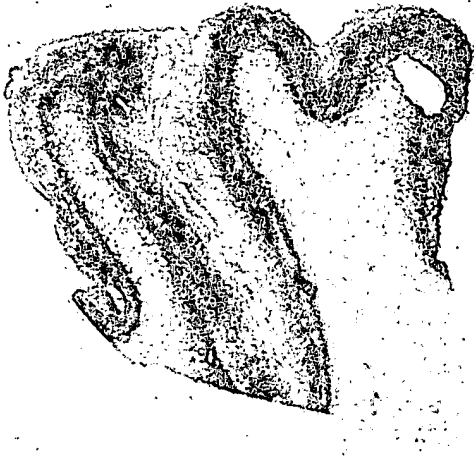
6. Composé de formule **I** selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation dans une étude de liaison de tau.

7. Composé de formule **I** selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour une utilisation dans l'imagerie diagnostique d'agrégats de tau dans le cerveau d'un mammifère.
8. Préparation pharmaceutique comprenant un composé de formule **I** selon l'une quelconque des  
5 revendications 1 ou 2 et un vecteur pharmaceutiquement acceptable.
9. Procédé d'imagerie de dépôts d'agrégats de tau, comprenant
- introduire dans un mammifère une quantité détectable d'une préparation selon la revendication 8;
- 10
- permettre un temps suffisant pour que le composé de formule **I** soit associé avec des dépôts d'agrégats de tau, et
  - détecter le composé associé avec un ou plusieurs dépôts d'agrégats de tau.
10. Utilisation d'un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour  
15 l'imagerie diagnostique de dépôts d'agrégats de tau dans le cerveau d'un mammifère.








1/1

Figure A



Autoradiogramme du  $^3\text{H}$ -2-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-9H-dipyrido[2,3-b;3',4'-d]pyrrole

Figure B

$^3\text{H}$ T808 [10 nM] + substance froide [1 $\mu\text{M}$ ]				
---	T808	Comp A	Comp B	Comp C
				
	témoin	faible affinité	grande affinité	pas d'affinité

ROYAUME DU MAROC  
\*\*\*\*\*  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
\*\*\*\*\*



المملكة المغربية  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
\*\*\*\*\*

**RAPPORT DE RECHERCHE  
AVEC OPINION SUR LA BREVETABILITE**  
(Conformément aux articles 43 et 43.2 de la loi 17-97 relative à la  
protection de la propriété industrielle telle que modifiée et  
complétée par la loi 23-13)

<b>Renseignements relatifs à la demande</b>	
N° de la demande : 38935	Date de dépôt : 06/10/2014 ; Date d'entrée en phase nationale : 25/03/2016
Déposant : F. HOFFMANN-LA ROCHE AG and HOFFMANN-LA ROCHE INC.	Date de priorité: 08/10/2013
Intitulé de l'invention : DÉRIVÉS DE DIAZACARBAZOLE À TITRE DE LIGANDS TAU-PET	
Le présent document est le rapport de recherche avec opinion sur la brevetabilité établi par l'OMPIC conformément aux articles 43 et 43.2, et notifié au déposant conformément à l'article 43.1 de la loi 17-97 relative à la protection de la propriété industrielle telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.	
Les documents brevets cités dans le rapport de recherche sont téléchargeables à partir du site <a href="http://worldwide.espacenet.com">http://worldwide.espacenet.com</a> , et les documents non brevets sont joints au présent document, s'il y en a lieu.	
Le présent rapport contient des indications relatives aux éléments suivants :	
Partie 1 : Considérations générales	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 1 : Base du présent rapport <input type="checkbox"/> Cadre 2 : Priorité <input type="checkbox"/> Cadre 3 : Titre et/ou Abrégé tel qu'ils sont définitivement arrêtés	
Partie 2 : Rapport de recherche	
Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité	
<input checked="" type="checkbox"/> Cadre 4 : Remarques de clarté <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle <input checked="" type="checkbox"/> Cadre 6 : Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée <input type="checkbox"/> Cadre 7 : Défaut d'unité d'invention	
Examineur: B.SADIKI	Date d'établissement du rapport : 11/04/2016
Téléphone: 212 5 22 58 64 14/00	

**Partie 1 : Considérations générales**

Cadre 1 : base du présent rapport

Les pièces suivantes de la demande servent de base à l'établissement du présent rapport :

- Description  
18 Pages
- Revendications  
10

**Partie 2 : Rapport de recherche**

**Classement de l'objet de la demande :**

CIB : A 61K 31/44, A 61P 25/28, C 07D 471/04

Bases de données électroniques consultées au cours de la recherche :

EPOQUE, Orbit

Catégorie*	Documents cités avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	N° des revendications visées
A	WO2011119565; SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS ; 29/09/2011	1-9
A	US2010239496 ; SIEMENS MEDICAL SOLUTIONS ; 23/09/2010	1-9
A	WO2009102498 ; SIEMENS MEDICAL SOLUTION USA INC ; 20/08/2009	1-9

**\*Catégories spéciales de documents cités :**

-« X » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément  
-« Y » document particulièrement pertinent ; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier  
-« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent  
-« P » documents intercalaires ; Les documents dont la date de publication est située entre la date de dépôt de la demande examinée et la date de priorité revendiquée ou la priorité la plus ancienne s'il y en a plusieurs  
-« E » Éventuelles demandes de brevet interférentes. Tout document de brevet ayant une date de dépôt ou de priorité antérieure à la date de dépôt de la demande faisant l'objet de la recherche (et non à la date de priorité), mais publié postérieurement à cette date et dont le contenu constituerait un état de la technique pertinent pour la nouveauté

**Partie 3 : Opinion sur la brevetabilité***Cadre 4 : Remarques de clarté*

Le terme « utilisation dans une étude de liaison de tau », utilisé dans les revendications 6 est très vague et imprécise et ne permet pas de déduire le sens exacte de l'étendu de la revendication.

*Cadre 5 : Déclaration motivée quant à la Nouveauté, l'Activité Inventive et l'Application Industrielle*

Nouveauté (N)	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Activité inventive (AI)	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non
Possibilité d'application Industrielle (PAI)	Revendications 1-9 Revendications aucune	Oui Non

Il est fait référence aux documents suivants. Les numéros d'ordre qui leur sont attribués ci-après seront utilisés dans toute la suite de la procédure

D1 : WO2011119565

D2 : US2010239496

D3 : WO2009102498

**1. Nouveauté (N) :**

Aucun des documents cités en dessus ne divulgue le composé de la présente invention :

1. D1 divulgue un composé de structure différente par le tricycle dipyrindopyrole qui est remplacé par un benzoimidazopyrimidine (voir exemple 684 en D1).
2. Le composé de D2 possède un fluoropropylaniline à la place du substituant fluoropyridine (voir exemple 458).
3. Le composé de D3 diffère du composé de la présente demande par le tricycle carbazol (voir exemple CB029).

Par conséquent l'objet des revendications 1-9 est nouveau au sens de l'article 26 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13.

**2. Activité inventive (AI) :**

Le document D1 est considéré comme l'art antérieur le plus proche à l'objet de la revendication 1, il divulgue des composés liants aux protéines Tau et beta myéloïde pour la même utilisation.

L'objet de la revendication 1 diffère de l'art antérieur le plus proche par le noyau tricyclique (remplacement de deux atomes de carbone par un hétéroatome N pour obtenir un dipyrindopyrole à la place du benzoimidazopyrimidine). Cette différence n'a pas d'effet.

Le problème peut donc être considéré comme la fourniture d'un agent alternatif d'imagerie liant les protéines tau et beta myéloïde pour le dépistage et le diagnostic et le suivi de l'Alzheimer et certains troubles neurologiques.

La solution proposée par le déposant est considérée inventive puisqu'il n'y a aucune incitation dans l'art antérieur, et qu'il n'est pas évident pour l'homme du métier, à effectuer les modifications structurelles citées pour obtenir le composé de formule (I) tout en gardant la même activité pharmacologique.

Alors l'objet des revendications 1-9 implique une activité inventive au sens de l'article 28 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.

**3. Possibilité d'application industrielle (PAI) :**

L'objet des revendications 1-9 est susceptible d'application industrielle au sens de l'article 29 de la loi 17-97 telle que modifiée et complétée par la loi 23-13, parce qu'il présente une utilité déterminée, probante et crédible.

*Cadre 6: Observations à propos de certaines revendications dont aucune recherche significative n'a pu être effectuée*

L'objet de la revendication 10 concerne une méthode de diagnostic qui n'est pas brevetable au sens de l'article 24 de la loi 17-97 modifiée et complétée par la loi 23-13.