

## Tentamen Octrooigemachtigden

Tentamen “Opstellen van een octrooiaanvraag” (deel A)

*chemie*

---

**15 oktober 2024**

**13.30 – 17.30 uur**

## TENTAMENOPGAVE 'OPSTELLEN VAN EEN OCTROOIAANVRAAG' (A) CHEMIE – 2024

Beste jongere collega,

5 Gisteren kwam de technische manager van bedrijf RADIOINJELIJF langs met het verzoek of  
wij als kantoor een octrooiaanvraag kunnen schrijven voor een uitvinding gedaan binnen dit  
bedrijf. Ik heb het op dit moment erg druk en ik zou het op prijs stellen als jij een  
beschrijvingsinleiding en een set conclusies opstelt voor een Nederlandse indiening op basis  
van de hieronder beschreven vinding. Je bent nu op een niveau dat ik een werkproduct mag  
10 verwachten waar ik weinig aan hoeft te passen alvorens we deze echt indienen.  
RADIOINJELIJF wenst nooit meer dan 15 conclusies en wil geen conclusies zien met 'bij  
voorkeur-' of 'liever-' taalgebruik.

Bedrijf RADIOINJELIJF is een goede klant van ons kantoor en houdt zich bezig met de  
ontwikkeling en de verkoop van radiofarmaceutische formuleringen aan voornamelijk  
15 ziekenhuizen voor het uitvoeren van, wat genoemd wordt, de nucleaire geneeskunde.  
Radiofarmaceutische formuleringen omvatten een organische verbinding waarbij 1 atoom  
(de radio-isotoop) van de verbinding een onstabiele atoomkern heeft die door radioactief  
verval overgaat in een stabiele isotoop van hetzelfde of een ander element. Bij deze  
overgang komt straling (in de regel bèta- of gammastraling) vrij die gedetecteerd kan  
20 worden. Typische radio-isotopen zijn  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  en  $^{131}\text{I}$ . De radio-  
isotopen hebben een kenmerkende halfwaardetijd. Dat is de tijd waarbij de helft van de  
radio-isotopen is overgegaan naar een stabiele isotoop. Deze halfwaardetijd varieert per  
isotoop. Voor de gebruikte isotopen is deze zo kort dat de radiofarmaceutische  
formuleringen kort voor gebruik worden gesynthetiseerd door RADIOINJELIJF. De radio-  
25 isotopen worden gemaakt in de kernreactor in Petten en worden gebruikt in de synthese van  
de organische verbinding. De gesynthetiseerde radiofarmaceutische formuleringen worden  
vervolgens per koerier naar de ziekenhuizen vervoerd. Dit moet allemaal snel en efficiënt  
gebeuren. Een dynamisch bedrijf zoals je zult begrijpen.

In de nucleaire geneeskunde wordt een externe detector gebruikt die radio-isotopen kan  
30 detecteren in het menselijk lichaam. De verkregen informatie wordt omgezet in een  
afbeelding, zodat je kunt zien waar in het lichaam de organische verbinding van de  
radiofarmaceutische formulering zich bevindt en in welke hoeveelheid. Vooraf wordt bij de  
patiënt eerst een kleine hoeveelheid van de radiofarmaceutische formuleringen toegediend.  
De radio-isotopen zullen in het lichaam vervallen. Daarbij wordt straling uitgezonden. Omdat  
35 deze straling het vermogen heeft om het lichaam te verlaten, kan deze dus opgevangen

worden met de externe detector. Bij voorkeur gebeurt dit door middel van 'positron emission tomography' (PET) of 'single photon emission computed tomography' (SPECT). De hierboven beschreven methode wordt ook wel een *in vivo* diagnostische of beeldvormende methode genoemd.

5 De radiofarmaceutische formuleringen van onze klant kunnen selectief het ionenkanaal blokkeren van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptor. De NMDA receptor speelt een belangrijke rol in verschillende neurologische aandoeningen zoals de ziekte van Alzheimer, amyotrofe laterale sclerose (ALS) en de ziekte van Parkinson. Het gebruik van deze radiofarmaceutische formulering in een dergelijke *in vivo* nucleaire diagnostische methode is met name geschikt voor het diagnosticeren van deze drie ziekten. Radiofarmaceutische formuleringen die selectief het ionenkanaal blokkeren van de NMDA receptor voor dit doel zijn op zich bekend en bijvoorbeeld beschreven in US20114325554 (als D1 hierbij aangehecht). Echter de klant meent een nieuwe organische verbinding te hebben gevonden die een hogere affiniteit heeft voor de NMDA receptor en het ionenkanaal beter kan  
10  
15 blokkeren.

De radio-gelabelde verbindingen volgens de uitvinding kunnen op interessante wijze gebruikt worden als hulpmiddelen bij het uitvoeren van een diagnostische beeldvorming voor het *in vivo* in beeld brengen van het ionenkanaal van de NMDA receptor met behulp van PET of SPECT. Dus door het gebruik van voornoemde verbinding als ionenkanaalblokkering van de NMDA receptor.  
20

De radiofarmaceutische formuleringen kunnen ook met voordeel worden gebruikt voor het onderzoeken van weefsel van levende of overleden patiënten buiten het lichaam (*ex vivo*) voor het diagnosticeren van de hierboven genoemde ziekten. Voor levende patiënten gaat de voorkeur echter uit naar een *in vivo* toepassing omdat het lastig is bij levende patiënten een geschikt monster van met name hersenweefsel te onttrekken.  
25

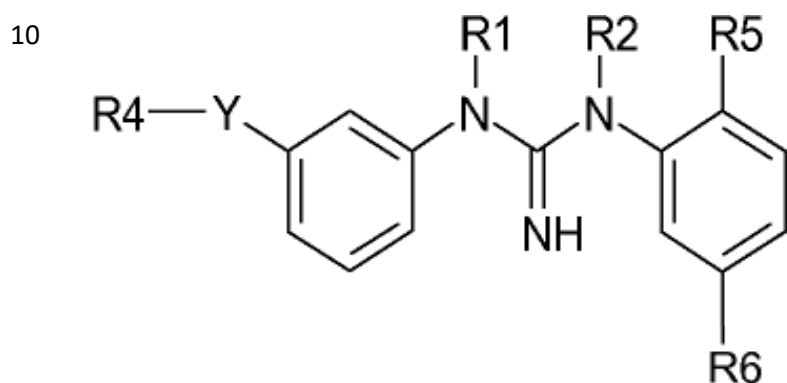
Door de affiniteit voor de NMDA receptor en het blokkeren van het ionenkanaal zijn deze typen van verbindingen ook met voordeel toe te passen als onderdeel van een farmaceutische samenstelling voor de behandeling van degeneratieve neurologische ziekten zoals de ziekte van Alzheimer, ALS en de ziekte van Parkinson. Het is overigens algemeen bekend dat verbindingen met een hoge affiniteit voor de NMDA receptor geschikt zijn voor toepassing in de behandeling van degeneratieve neurologische ziekten zoals bijvoorbeeld hier beschreven. Door de hogere affiniteit voor de NMDA receptor en de verbeterde blokkade van het ionenkanaal is de verwachting dat de gevonden verbindingen een betere werking zullen hebben bij de behandeling van deze ziekten. Voor deze toepassing hoeft de organische verbinding vanzelfsprekend geen radio-isotopen te bevatten. De verbinding zal  
30  
35

dan onderdeel zijn van een farmaceutische samenstelling welke tevens een voor medische toepassing geschikte dragerstof omvat.

De organische verbinding welke RADIOINJELIJF heeft ontwikkeld is een N,N-gesubstitueerde guanidine-verbinding of een zout of solvaat daarvan. Guanidine is  $\text{NHC}(\text{NH}_2)_2$ .

- 5 US20114325554(D1) beschrijft N,N-gesubstitueerde guanidine-verbindingen en zouten en solvaten daarvan.

De door RADIOINJELIJF ontwikkelde N,N-gesubstitueerde guanidine-verbinding of een zout of solvaat daarvan heeft de volgende Formule (1)



Formule (1)

waarbij R1 waterstof of een alkylgroep is,

R2 waterstof of een alkylgroep is,

R5 staat voor Cl of Br,

- 20 R6 een thioalkylgroep (-S-alkyl) is,

Y een eenheid is die geselecteerd is uit de groep die bestaat uit O en S, en

R4 een organische groep is met 1 tot 5 koolstofatomen.

Eenheid Y is bij voorkeur O, omdat er met die verbindingen experimenteel bewijs is dat deze de gewenste affiniteit hebben en omdat die verbindingen makkelijker te maken zijn. Eenheid

- 25 Y zou ook S kunnen zijn omdat de praktijk leert dat O en S elkaar kunnen vervangen in dit soort verbindingen zonder dat de gewenste affiniteit verandert.

De organische groep R4 in formule (1) omvat 1 tot en met 5 koolstofatomen, en het liefst een enkel koolstofatoom. Goede resultaten zijn bereikt waarbij R4 1 koolstofatoom heeft. R4 kan een gefluoreerde organische groep zijn. Het aantal fluoratomen in de groep R4 is 2 of 3

30 en is met voorkeur 2. R4-Y- is bijvoorbeeld een bi-, of tri-gefluoreerde methoxygroep (methoxy groep = -O-methyl).

R1 en R2 in formule (1) zijn waterstof en/of een alkylgroep. Mogelijke alkylgroepen omvatten bij voorkeur 1 tot en met 5 koolstofatomen. Methyl is de meest te verkiezen alkylgroep voor R1 en/of R2. R1 en R2 kunnen allebei waterstof zijn of kunnen allebei een alkyl zijn, en kunnen bij voorkeur methyl zijn. Het meest te verkiezen is het wanneer R1 gelijk is aan methyl, en R2 gelijk is aan waterstof.

Goede resultaten worden bereikt als R5 in formule (1) Cl is. Dezelfde resultaten worden bereikt als R5 Br is voor verbindingen waarbij R4-Y- een bi- of tri- gefluoreerde methoxygroep is, R1 methyl is, R2 dan waterstof is, en R6 een thiomethylgroep (-S-CH<sub>3</sub>) is.

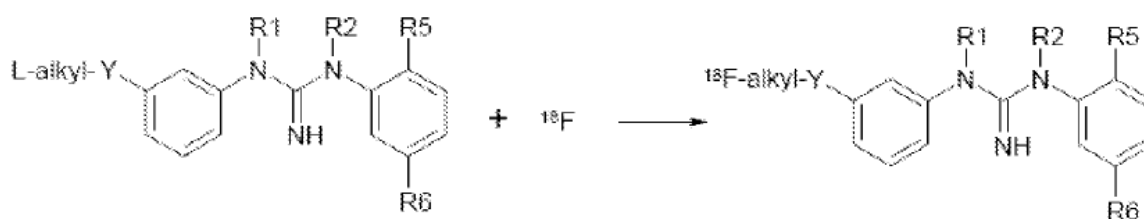
De uitvinding heeft eveneens betrekking op de zouten en solvaten van de hierboven beschreven verbindingen. Geschikte zouten volgens de uitvinding omvatten fysiologisch aanvaardbare zuur-additiezouten, zoals deze die zijn afgeleid van minerale zuren, zoals, zonder daar beperkt toe te zijn, zoutzuur, broomzuur, fosforzuur, metafosforzuur, salpeterzuur, of zwavelzuur, of deze die zijn afgeleid van organische zuren, zoals, zonder daar beperkt toe te zijn, wijnsteenzuur, fumaarzuur, malonzuur, citroenzuur, benzoëzuur, trifluorazijnzuur, melkzuur, glycolzuur, gluconzuur, metasulfonzuur, of p-tolueensulfonzuur.

De radio-gelabelde verbinding welke de klant heeft ontwikkeld, is dus een hierboven beschreven verbinding waarbij ten minste één van de groepen R1, R2, R4, R5 of R6 of de guanidine-groep een radio-isotoop omvat die geselecteerd is uit de groep die wordt gevormd door <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F en <sup>76</sup>Br. Een labeling met <sup>11</sup>C en met <sup>18</sup>F verdient de voorkeur. <sup>11</sup>C wordt op interessante wijze gebruikt als koolstofatoom van de guanidine-groep, op de methylkoolstof van de te verkiezen groep R1, of op de alkylkoolstof in de thioalkylgroep van de te verkiezen R6. Een <sup>18</sup>F labeling wordt op interessante wijze gebruikt op één fluoratoom van de groep R4. Indien de groep R6 een S-fluoralkylgroep is, is het eveneens mogelijk om de <sup>18</sup>F labeling op één fluoratoom van voornoemde groep R4 toe te passen. Het beste werken verbindingen waarbij één fluoratoom in de groep R4 de radio-isotoop <sup>18</sup>F is (Verbinding A) zoals wordt geïllustreerd in formule (2) hierbeneden, of waarbij de koolstof van de guanidinegroep de radio-isotoop <sup>11</sup>C is (Verbinding B) zoals wordt geïllustreerd in formules (3,4) hierbeneden.

De radio-gelabelde verbindingen hebben een relatief korte halfwaardetijd, en moeten zodoende bij voorkeur kort voor het gebruik ervan in de hierboven vermelde *in vivo* diagnostische of beeldvormende werkwijze voor aan NMDA-gerelateerde ziekten aangemaakt worden. Op interessante wijze wordt de verbinding voor het grootste deel gesynthetiseerd, teneinde een niet-radio-gelabelde precursorverbinding te verkrijgen. Deze niet-radio-gelabelde precursorverbinding laat men met behulp van een relatief eenvoudige

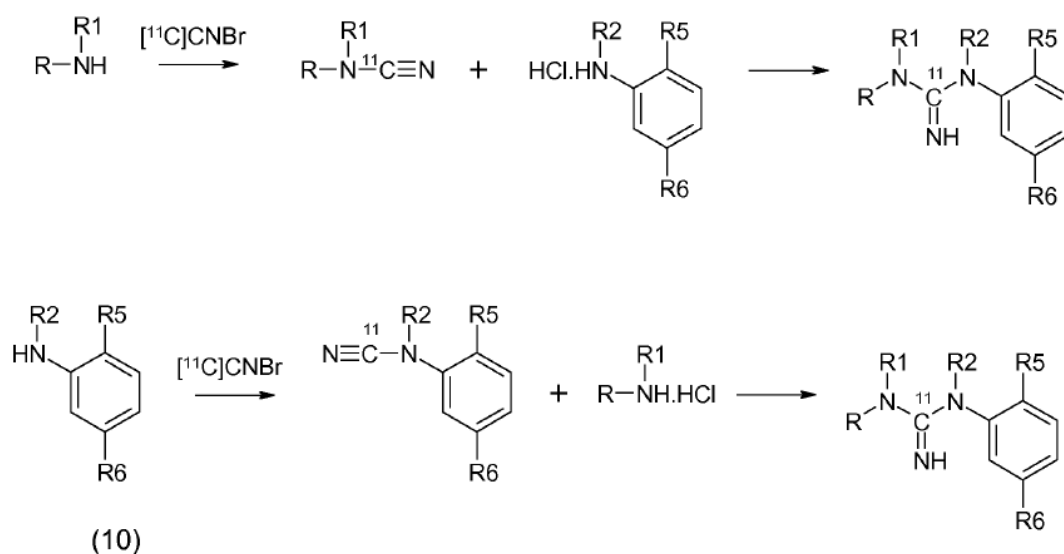
synthesereactie reageren met een radio-gelabelde verbinding, teneinde de radio-gelabelde verbinding volgens de onderhavige uitvinding te verkrijgen.

De bovengenoemde Verbinding A waarbij R4 [<sup>18</sup>F]-gelabeld is, kan gemaakt worden door de overeenkomstige verbinding waarbij 1 fluor atoom is vervangen door een conventionele uittredende groep L te laten reageren met [<sup>18</sup>F]-fluoride in aanwezigheid van een katalysator waarbij <sup>18</sup>F atoom de uittredende groep vervangt volgens de volgende reactievergelijking: (Formule 2)



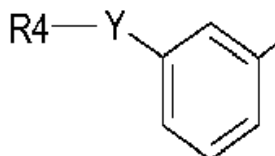
Formule (2)

- 10 Bovengenoemde Verbinding B met een guanidine-groep die een [<sup>11</sup>C]-gelabeld atoom omvat, wordt bij voorkeur bereid door een gepast amine te laten reageren met [<sup>11</sup>C]cyaanbromide ([<sup>11</sup>C]CNBr), om te komen tot een [<sup>11</sup>C]-gelabeld tussenproduct dat vervolgens reageert met een amine-waterstof-halogeenzout volgens één van de twee onderstaande reactievergelijkingen (Formule 3 en 4):



Formule (3)

waarbij R gelijk is aan:

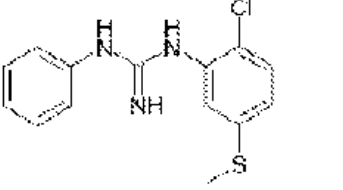
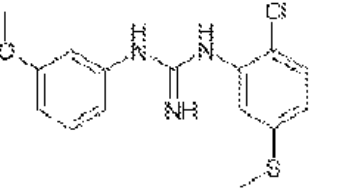
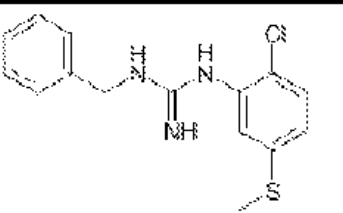
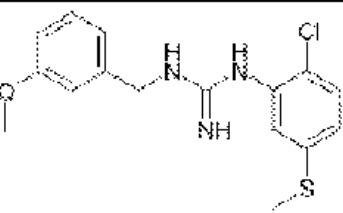
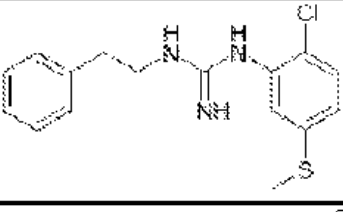
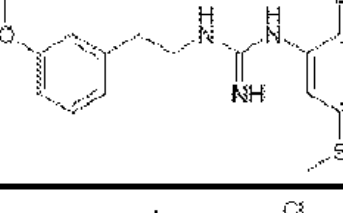
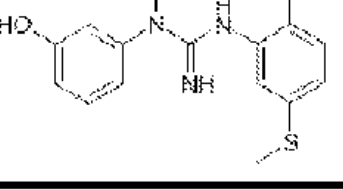
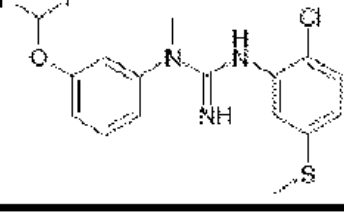


Formule (4)

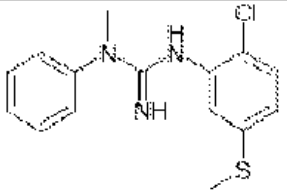
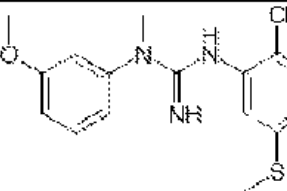
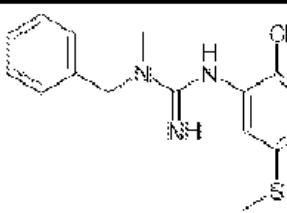
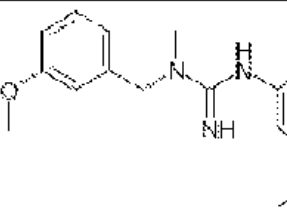
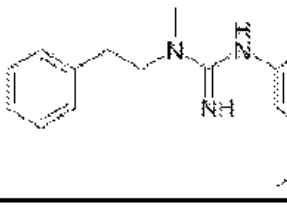
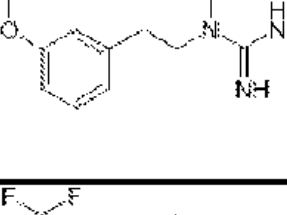
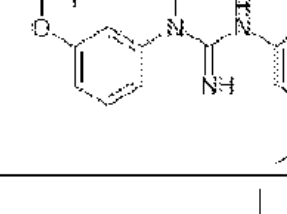
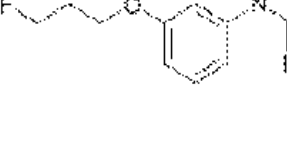
- 5 RADIOINJELIJF heeft experimenten uitgevoerd. De experimenten zijn *in vitro* uitgevoerd. Echter de resultaten van *in vitro* zijn indicatief voor de werkzaamheid bij een *in vivo* toepassing. De gemeten  $K_i$  waarden in Tabel 1 hieronder geven de affiniteit voor het blokkeren van het ionenkanaal van de NMDA-receptor weer waarbij lage  $K_i$  waarden gerelateerd zijn met een hoge affiniteit.
- 10 De klant heeft ook de verbinding van Example 1 van D1 op dezelfde wijze getest. De gemeten  $K_i$  waarde voor de verbinding van Example 1 en 2 van D1, welke niet in Tabel 1 staat, is 207 nM. Op zich een goede uitkomst zegt de klant. Het is dan ook maar de vraag of de ontwikkelde formuleringen en verbindingen octrooieerbaar zijn. Toch heb ik het gevoel dat er een octrooieerbare uitvinding in zit.
- 15 In de tabel worden de  $K_i$  getallen weergegeven in nM. Deze resultaten geven ook een beeld van de  $K_i$  waarden van de verbindingen van US20114325554 (D1) als je bedenkt dat verbindingen met  $Y=S$  dezelfde  $K_i$  hebben als de overeenkomstige verbindingen met  $Y=O$ .
- 20 Misschien ten overvloede, maar ik blijf natuurlijk je mentor, probeer te letten op zo veel mogelijke verschillende claim-categorieën, nieuwheid en inventiviteit. Probeer te letten op de opbouw van de beschrijvingsinleiding waarin aan de ene kant de uitvinding sterk gepresenteerd wordt *vis-à-vis* de stand der techniek en aan de andere kant voldoende basis biedt voor de voorgestelde set van conclusies. Geef verder aan welke experimenten je zou gebruiken in de octrooiaanvraag en welke experimenten je zou gebruiken om de uitvinding zo gunstig mogelijk te presenteren.

25

Je mentor

Structure	Ki
	857 nM
	217 nM
	>10 <sup>6</sup> nM
	1560 nM
	5900 nM
	>10 <sup>6</sup> nM
	442 nM
	9 nM



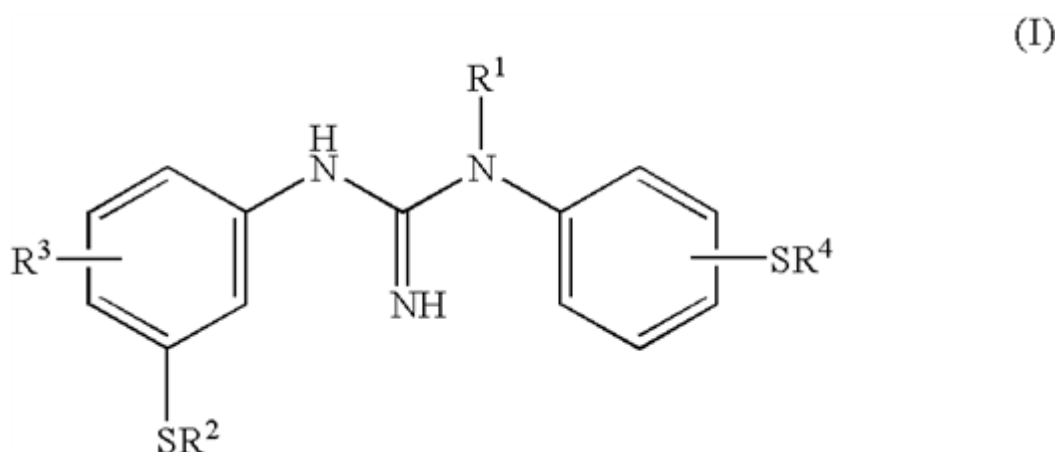
Structure	Ki
	262 nM
	207 nM
	$>10^6$ nM
	2700 nM
	$>10^6$ nM
	$>10^6$ nM
	14.3 nM
	220 nM

## US20114325554

5 [0001] The present invention relates to the field of medical imaging, in particular to positron emission tomography (PET) and provides compounds and methods for imaging central nervous system (CNS) receptors.

10 [0002] The N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor is one of the main subtypes of glutamatergic receptors and is widely accepted to play a pivotal role in long term depression, long term potentiation, and developmental neuronal plasticity. NMDA induced excitotoxicity that is due at least partially to over activation or prolonged stimulation of NMDA receptors has been found in many CNS diseases such as stroke, brain or spinal chord trauma, epilepsy, Alzheimer's disease, and Huntington's disease. A number of compounds have been investigated as potential radioligands for studying the NMDA receptor ion-channel site *in vivo* using PET. However, the majority of these compounds have suffered the disadvantages of poor penetration of the blood brain barrier or high non-specific binding.

15 [0003] The present invention aims at providing a radiolabelled compound having an improved affinity to the ion channel pore of the NMDA receptor. Accordingly, in one aspect of the present invention, there is provided a compound of formula (I):



20 or a salt or solvate thereof, wherein:

R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1-4</sub>alkyl;  
 R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are each independently selected from C<sub>1-4</sub> alkyl, [<sup>11</sup>C]-C<sub>1-4</sub>alkyl, and [<sup>18</sup>F]-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl provided that at least one of R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> is [<sup>11</sup>C]-C<sub>1-4</sub>alkyl or [<sup>18</sup>F]-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl; and  
 R<sup>3</sup> is halo.

25 [0004] R<sup>1</sup> is preferably hydrogen or methyl, more preferably methyl.

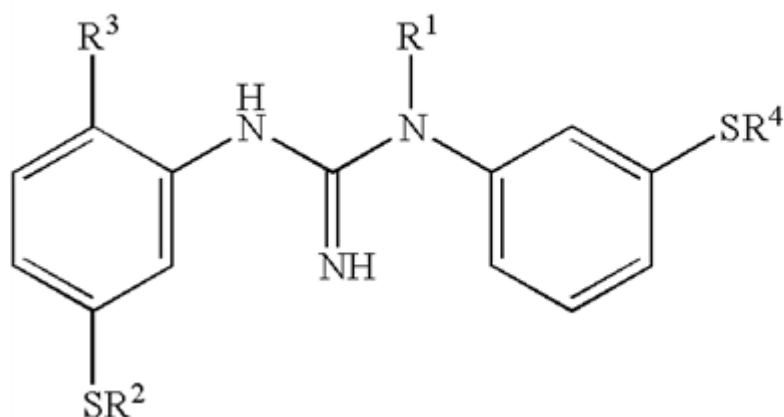
[0005] One of R<sup>2</sup> or R<sup>4</sup> is preferably -<sup>11</sup>CH<sub>3</sub>, -<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, or -<sup>11</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub><sup>18</sup>F, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>18</sup>F, or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub><sup>18</sup>F and is more preferably -<sup>11</sup>CH<sub>3</sub> or -CH<sub>2</sub><sup>18</sup>F; and the other group R<sup>2</sup> or R<sup>4</sup> is preferably methyl.

30 [0006] R<sup>3</sup> is preferably attached to the phenyl ring in the para-position relative to the group -SR<sup>2</sup>, and in a preferred aspect, R<sup>3</sup> is chloro.

[0007] The group -SR<sup>4</sup> is preferably attached to the phenyl ring in the meta-position relative to the guanidine bridge.

[0008] Thus, in a preferred aspect of the invention, there is provided a compound of formula (Ia):

(Ia)



or a salt or solvate thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are as defined for the compounds of formula (I).

[0009] Most preferred compounds of formula (I) include:

- 5
- N-(2-chloro-5-[<sup>18</sup>F]fluoromethylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine;
  - N-(2-chloro-5-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethylthio))-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine;
  - N-(2-chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>18</sup>F]fluoromethylthio)-phenyl-N'-methylguanidine;
  - N-(2-chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethylthio))-phenyl-N'-methylguanidine;
  - N-(2-chloro-5-[<sup>11</sup>C]methylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine;
- 10
- N-(2-chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>11</sup>C]methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine;
  - N-(2-chloro-5-[<sup>11</sup>C]ethylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; and
  - N-(2-chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>11</sup>C]ethylthio)-phenyl-N'-methylguanidine
- or a salt or solvate of any thereof.

[0010] Suitable salts according to the invention, include physiologically acceptable acid addition salts such as those derived from mineral acids, for example hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulphuric acids, and those derived from organic acids, for example tartaric, trifluoroacetic, citric, malic, lactic, fumaric, benzoic, glycollic, gluconic, succinic, methanesulphonic, and para-toluenesulphonic acids.

[0011] As demonstrated below, the compounds of formula (I) and (Ia) have use as radioligands for the NMDA receptor. Therefore, according to a further aspect of the invention, there is provided a compound of formula (I) or (Ia) as defined above, or a salt or solvate thereof, for use in an in vivo diagnostic or imaging method such as PET. Suitably, a compound of formula (I) or (Ia) as defined above, or a salt or solvate thereof may be used to image the NMDA receptor in healthy human volunteers.

[0012] Suitably, the compounds of formula (I) or (Ia) or salt or solvate thereof are useful for in vivo imaging of NMDA receptors and thus have utility in the diagnosis of NMDA-mediated disorders, such as stroke, brain or spinal chord trauma, epilepsy, Alzheimer's disease, or Huntington's disease. Accordingly, there is further provided use of a compound of formula (I) or (Ia) or a salt or solvate thereof in the manufacture of a radiopharmaceutical for the in vivo diagnosis or imaging of an NMDA-mediated disease.

[0013] In the alternative, there is provided a method for the in vivo diagnosis or imaging of NMDA-mediated disease in a subject, preferably a human, comprising administration of a compound of formula (I) or (Ia) or a salt or solvate thereof. The method is especially preferred for the in vivo diagnosis or imaging of stroke, brain or spinal chord trauma, epilepsy, Alzheimer's disease, or Huntington's disease.

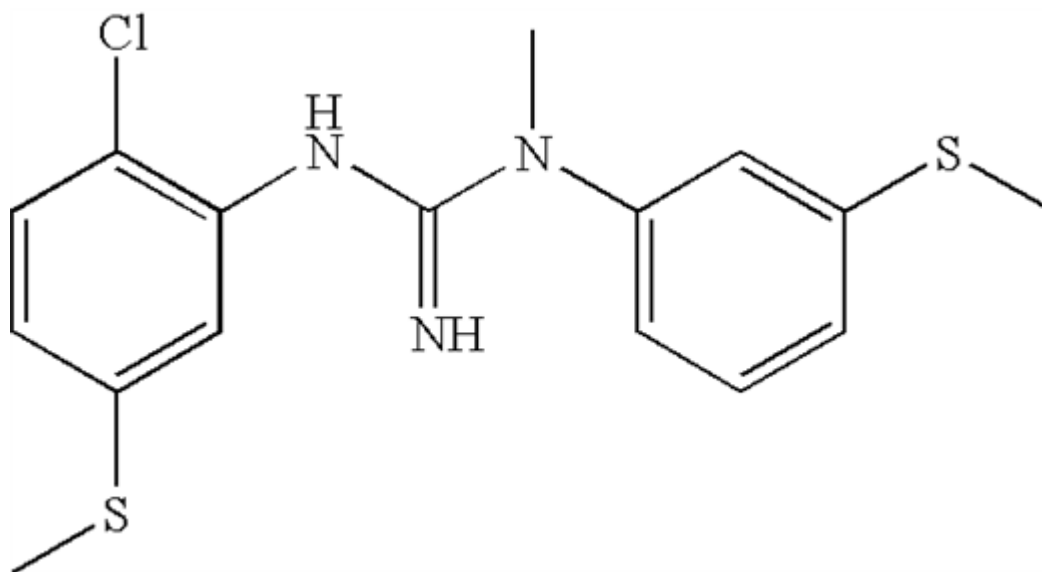
[0014] A compound of formula (I) or (Ia) or a salt thereof is preferably administered in a radiopharmaceutical formulation comprising the compound of the invention and a pharmaceutically acceptable excipient. A "radiopharmaceutical formulation" is defined in the present invention as a formulation comprising compound of formula (I) or (Ia) or a salt thereof in a form suitable for administration to humans. Administration is preferably carried out by injection of the formulation as an aqueous solution. Such a formulation may optionally contain further ingredients such as buffers; pharmaceutically acceptable solubilisers (e.g. cyclodextrins or surfactants such as Pluronic, Tween or phospholipids); pharmaceutically acceptable stabilisers or antioxidants (such as ascorbic acid, gentisic acid or para-aminobenzoic acid).

[0015] The dose of a compound of formula (I), (Ia) or a salt thereof will vary depending on the exact compound to be administered, the weight of the patient, and other variables as would be apparent to a physician skilled in the art. Generally, the dose would lie in the range 0.1 nmol/kg to 50 nmol/kg, preferably 1 nmol/kg to 5 nmol/kg.

[0016] The non-radiolabelled compounds corresponding to the compounds according to the invention may advantageously be used as part of a pharmaceutical composition for use in the therapeutic treatment of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's disease. The higher affinity to the ion channel pore of the NMDA receptor complex makes these compounds suitable for such use.

**[0017] EXAMPLE 1**

Synthesis of N-(2-Chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine



[0018] To a round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was added sodium methoxide (1.4 mg, 26.6  $\mu\text{mol}$ ), N-(2-chloro-5-mercapto)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine HCl salt (5.0 mg, 13.3  $\mu\text{mol}$ ) and anhydrous methanol (1 ml). The reaction mixture was stirred rapidly under a nitrogen atmosphere for 5 minutes before the mixture was further treated with iodomethane (1.8  $\mu\text{l}$ , 30  $\mu\text{mol}$ ). After stirring at room temperature for 15 minutes the solvent was removed under vacuum and the residue submitted for analysis by HPLC.

30

**[0019] EXAMPLE 2**

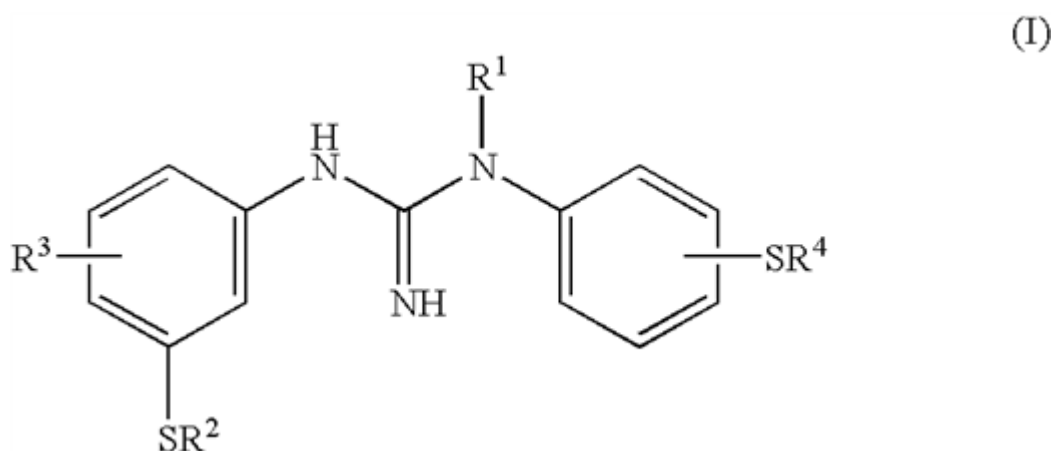
Synthesis of N-(2-Chloro-5-[<sup>11</sup>C]methylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine

[0020] The title compound is prepared using methods analogous to those in Example 1 but using [<sup>11</sup>C]iodomethane as the methylating agent.

- 5 [0021] The invented compounds had a higher affinity to the ion channel pore of the NMDA receptor complex as compared to the prior art publication. The organic compound of Examples 1 and 2 and the compounds having the 2-Chloro-5-methylthio)-phenyl group in its structure had the lowest K<sub>i</sub> of all disclosed compounds of this publication. A low K<sub>i</sub> relates to a higher affinity to the ion channel pore of the NMDA receptor complex.

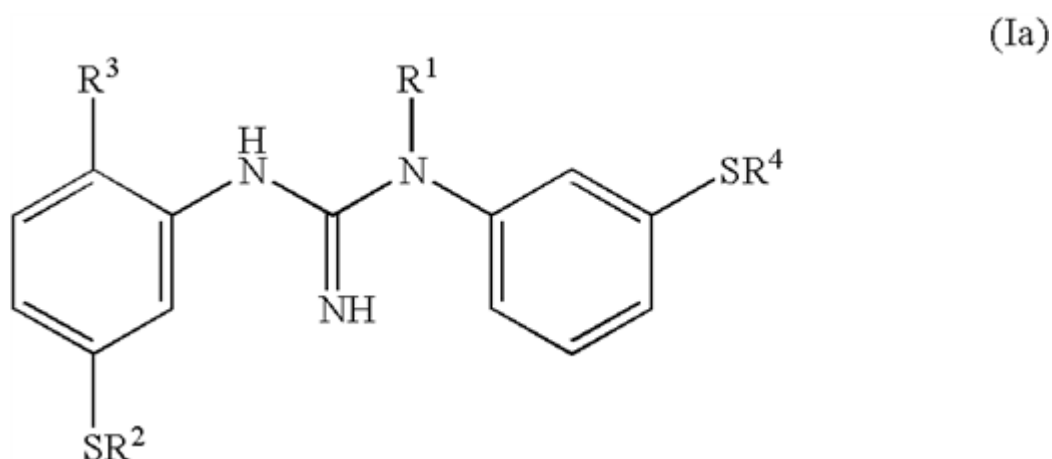
CLAIMS

1. A compound of formula (I):



5 or a salt or solvate thereof, wherein: R<sup>1</sup> is hydrogen or C<sub>1-4</sub>alkyl; R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> are each independently selected from C<sub>1-4</sub> alkyl, [<sup>11</sup>C]-C<sub>1-4</sub>alkyl, and [<sup>18</sup>F]-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl provided that at least one of R<sup>2</sup> and R<sup>4</sup> is [<sup>11</sup>C]-C<sub>1-4</sub>alkyl or [<sup>18</sup>F]-C<sub>1-4</sub> fluoroalkyl; and R<sup>3</sup> is halo.

2. A compound according to claim 1 of formula (Ia):



or a salt or solvate thereof, wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, and R<sup>4</sup> are as defined in claim 1.

10 3. A compound according to claim 1 or 2 selected from: N-(2-chloro-5-  
 [<sup>18</sup>F]fluoromethylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-chloro-5-  
 (2-[<sup>18</sup>F]fluoroethylthio))-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-chloro-  
 5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>18</sup>F]fluoromethylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-chloro-  
 5-methylthio)-phenyl-N'-(3-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethylthio))-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-  
 15 chloro-5-[<sup>11</sup>C]methylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-  
 chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>11</sup>C]methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; N-(2-  
 chloro-5-[<sup>11</sup>C]ethylthio)-phenyl-N'-(3-methylthio)-phenyl-N'-methylguanidine; and N-(2-  
 chloro-5-methylthio)-phenyl-N'-(3-[<sup>11</sup>C]ethylthio)-phenyl-N'-methylguanidine or a salt or  
 solvate of any thereof.