



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 2776382 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 51/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
G01N 33/60 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

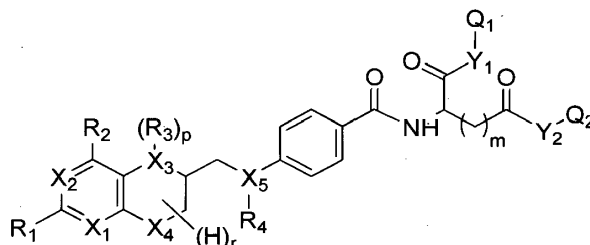
(21)	Translation Published	2019.02.18
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2018.09.19
(86)	European Application Nr.	12748492.1
(86)	European Filing Date	2012.08.21
(87)	The European Application's Publication Date	2014.09.17
(30)	Priority	2011.08.22, EP, 11178260
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Merck & Cie, Im Laternenacker 5, 8200 Schaffhausen, Sveits
(72)	Inventor	SCHIBLI, Roger, Schartenrainstrasse 42, 5400 Baden, Sveits MOSER, Rudolf, Lahnhalde 11, 8200 Schaffhausen, Sveits MÜLLER, Cristina Magdalena, Haldenstrasse 24, 5415 Nussbaumen, Sveits AMETAMEY, Simon Mensah, Uetlibergstrasse 308, 8045 Zürich, Sveits FISCHER, Cindy Ramona, Anton Higi Strasse 2, 8046 Zürich, Sveits GROEHN, Viola, Bahnhofstrasse 2, 8447 Dachsen, Sveits
(74)	Agent or Attorney	TANDBERG INNOVATION AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Title	18F-SACCHARIDE-FOLATES
(56)	References Cited:	WO-A1-2008/125615

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Forbindelse som har formel II



II

hvor

X_1 til X_5 uavhengig av hverandre er C, N eller O,

R_1 , R_2 uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl,

C(2-12)alkynyl, $-OR_5$, $-COR_5$, $-COOR_5$, $-NHR_5$, $-CONHR_5$, hvori R_5 representerer H,

halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, $-OR'$, $-COR'$, $-COOR'$, eller $-NHR'$, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

R_3 , R_4 uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, $-OR'$, $-COR'$ eller halogensubstituert $-COR'$, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

Y_1 , Y_2 uavhengig av hverandre er O, N eller S,

m er 1, 2 eller 3,

t har en verdi på 1 til 7,

p er 0 eller 1,

Q_1 , Q_2 uavhengig av hverandre er H eller en beskyttelsesgruppe, hvori

beskyttelsesgruppen er valgt blant t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl,

allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl,

trifluoracetyl, benzyl, 2,4, 6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl,

3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl,

(p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid,

5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl,

tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p- nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere,

MOM (metoksymetyleter), MTM (metyl tiometyleter), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM

eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter),

TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (tert- butyldimetylsilyleter), tribenzylsilyleter og

TBDPS (tert-butyldifenylsilyleter), eller en gruppe med formel



hvor

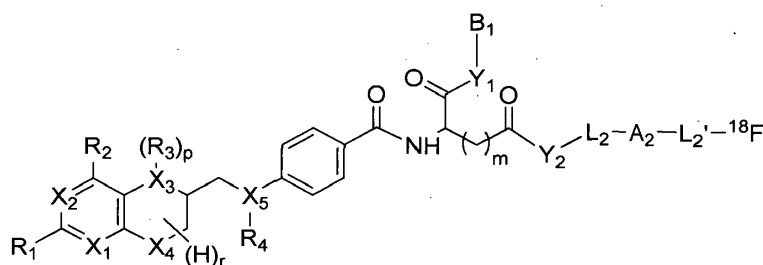
L, L' uavhengig av hverandre er en sammenbindende gruppe, så som en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-50)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, og hvor én eller flere av de ikke-tilstøtende

- 5 CH₂-gruppene uavhengig kan erstattes med en gruppe valgt blant -O-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R'-, -SO₃R'-, eller en fem- eller seksleddet heterosyklisk ring, hvor R' representerer H eller C(1-8)alkyl, og

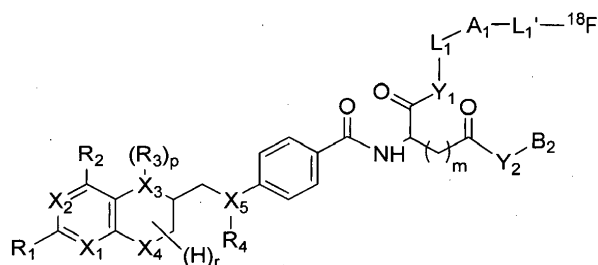
A er en sakkaridgruppe,

- 10 med det forbehold at minst én av Q₁ og Q₂ er en gruppe med formel -L-A-L'-¹⁸F.

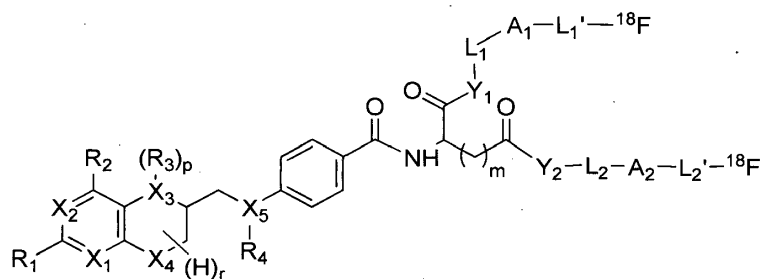
2. Forbindelse ifølge krav 1, som har formel IIa, IIb, IIc



IIa



IIb



IIc

hvor

X₁ til X₅ uavhengig av hverandre er C, N eller O,

R₁, R₂ uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, hvori R₅ representerer H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', eller -NHR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

5 R₃, R₄ uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR' eller halogensubstituert -COR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

Y₁, Y₂ uavhengig av hverandre er O, N eller S,

m er 1, 2 eller 3,

t har en verdi på 1 til 7,

10 p er 0 eller 1,

L₁, L₁', L₂, L₂' uavhengig av hverandre er en sammenbindende gruppe, så som en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-50)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, og hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig kan erstattes med en gruppe valgt blant -O-, -CO-,
15 -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R'-, -SO₃R'-, eller en fem- eller seksleddet heterosyklisk ring, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

A₁, A₂ uavhengig av hverandre er en sakkaridgruppe, og

B₁, B₂ uavhengig av hverandre er H eller en beskyttelsesgruppe valgt blant

20 t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid, 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl,
25 metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metyl tiometyleter), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter), TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (tert-butyl dimetylsilyleter), tribenzylsilyleter og TBDPS (tert-butyl difenylsilyleter).

30

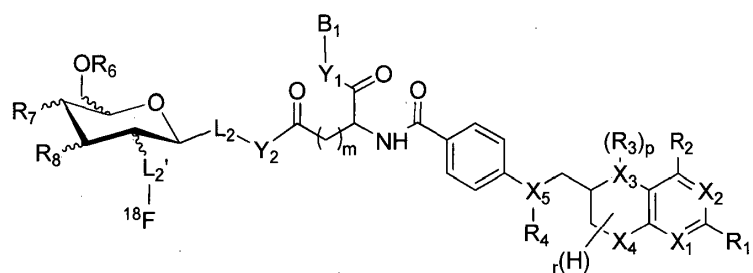
3. Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori sakkaridgruppen er et syklisk monosakkarid eller et syklisk oligosakkarid basert på et pyranosid eller et furanosid.

4. Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori sakkaridgruppen er et syklisk
35 oligosakkarid basert på et pyranosid valgt blant allose, altrose, glukose, mannose, gulose, idose, galaktose og talose.

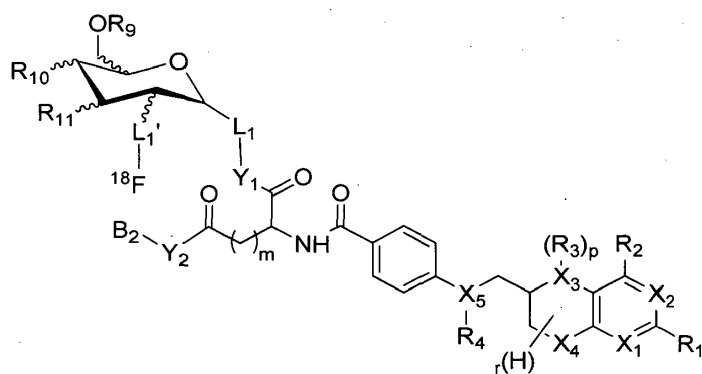
5. Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori sakkaridgruppen er et furanosid valgt blant ribose, arabinose, xylose og lyksose.

6. Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori sakkaridgruppen er et syklisk monosakkarid valgt blant glukose og galaktose.

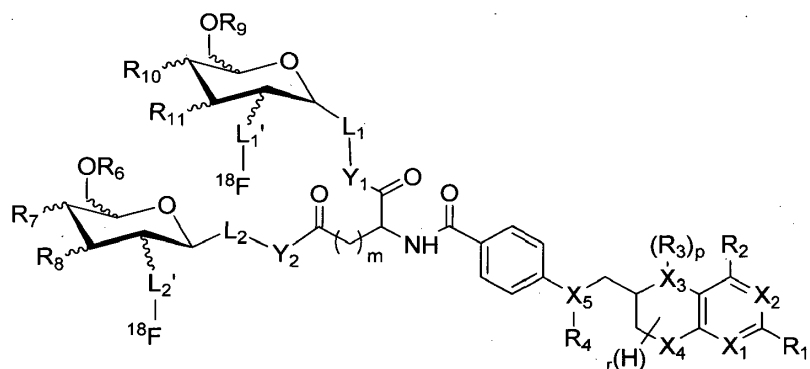
7. Forbindelse ifølge ett foregående krav, som har formel IIIa, IIIb, IIIc,



IIIa



IIIb



IIIc

hvor

X₁ til X₅ uavhengig av hverandre er C, N eller O,

R₁, R₂ uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, hvori R₅ representerer H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', eller -NHR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

5 R₃, R₄ uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR' eller halogensubstituert -COR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

Y₁, Y₂ uavhengig av hverandre er O, N eller S,

m er 1, 2 eller 3,

t har en verdi på 1 til 7,

10 p er 0 eller 1,

L₁, L₁, L₂, L₂' uavhengig av hverandre er en sammenbindende gruppe, så som en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal, OH, NH₂, CO₂H, NO₂, og hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig kan erstattes med en gruppe valgt blant -O-, -CO-,
15 -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR'-, -NR'-CO-O-, -O-CO-NR'-, -NR'-CO-NR'-, -CH=CH-, -C≡C-, -O-CO-O-, -S-R'-, -SO₃R'-, eller en fem- eller seksleddet heterosyklisk ring, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

B₁, B₂ uavhengig av hverandre er H eller en beskyttelsesgruppe valgt blant

t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl,

20 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl,

di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-

pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid, 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyldimetylsilyl,

metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl,

25 difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metylthiometyleter), BOM

(benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS

(trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter), TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (tert-

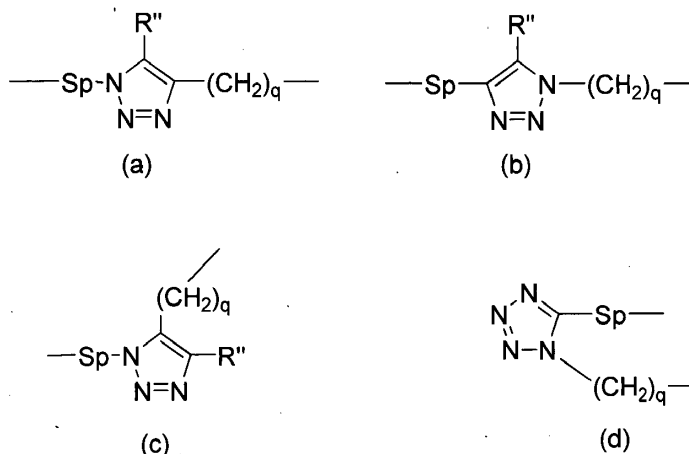
butyldimetylsilyleter), tribenzylsilyleter og TBDPS (tert-butyldifenylsilyleter),

R₆, R₉ er H eller C(1-8)alkyl, og

30 R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ uavhengig av hverandre er et H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

8. Forbindelse ifølge ett av kravene 2 til 7, hvori L₁ og L₂ uavhengig av hverandre er rettkjedet eller forgrenet C(1-24)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst én gruppe valgt blant Hal, OH, NHR', CO₂R', og hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende
35 CH₂-gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR', eller en fem- eller seksleddet heterosyklisk ring, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl.

9. Forbindelse ifølge ett av kravene 2 til 8, hvori L_1 og L_2 uavhengig av hverandre er en gruppe med formel (a), (b), (c) eller (d)



hvori

R'' er H eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal eller NO_2 ,

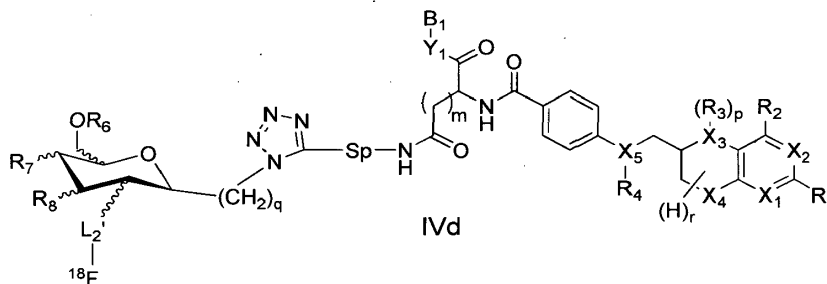
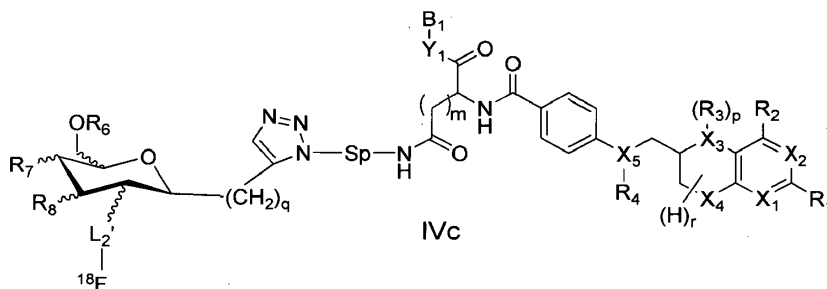
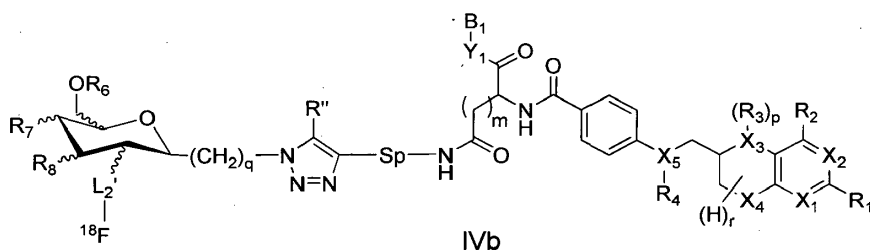
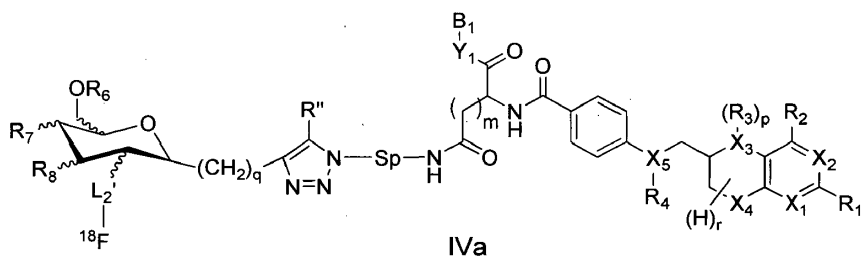
Sp er et avstandsstykke (koblet til Y_1 og/eller Y_2), så som et rettkjedet eller forgrenet

10 C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av $-\text{CH}_2$ -gruppene er substituert av $-\text{OH}$, $-\text{NHR}'$, eller $-\text{COOR}'$, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl og, q er 0, 1, 2, 3 eller 4.

15 **10.** Forbindelse ifølge ett av kravene 2 til 9, hvori L_1' og L_2' er en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-24)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst én gruppe valgt blant Hal, OH, NHR' , $\text{CO}_2\text{R}'$, og hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH_2 -gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant $-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{NR}'-$, $-\text{NR}'-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NR}'$, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl.

20 **11.** Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori Y_1 og/eller Y_2 er N og B_2 er en karboksamidbeskyttelsesgruppe valgt blant t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, 25 (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid, 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metyl tiometyler), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyler), TES (trietylsilyler), 30 TIPS (triisopropylsilyler), TBDMS (tert-butyldimetylsilyler), tribenzylsilyler og TBDPS (tert-butyldifenylsilyler).

12. Forbindelse ifølge ett foregående krav, som har formel IVa, IVb, IVc, IVd



hvor

- 10 X_1 til X_5 uavhengig av hverandre er C, N eller O,
 R_1 , R_2 uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl,
 C(2-12)alkynyl, $-OR_5$, $-COR_5$, $-COOR_5$, $-NHR_5$, $-CONHR_5$, hvori R_5 representerer H,
 halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, $-OR'$, $-COR'$, $-COOR'$, eller $-NHR'$,
 hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,
- 15 R_3 , R_4 uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, $-OR'$, $-COR'$ eller
 halogensubstituert $-COR'$, hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,
 m er 1, 2 eller 3,
 r har en verdi på 1 til 7,

p er 0 eller 1,

Y₁ er O, N eller S,

B₁ er H, eller en beskyttelsesgruppe valgt blant t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl,

5 trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid, 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, 10 MOM (metoksymetyleter), MTM (metyl tiometyleter), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter), TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (tert-butyldimetylsilyleter), tribenzylsilyleter og TBDPS (tert-butyldifenylsilyleter),

15 R" er H eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal eller NO₂,

L₂' er en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl.

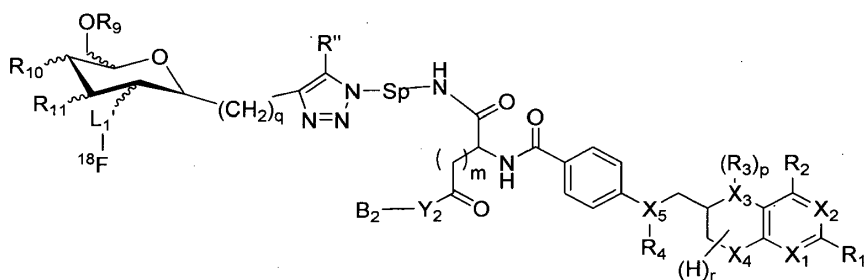
20 Sp er et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av -CH₂-gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

q er 0, 1, 2, 3 eller 4,

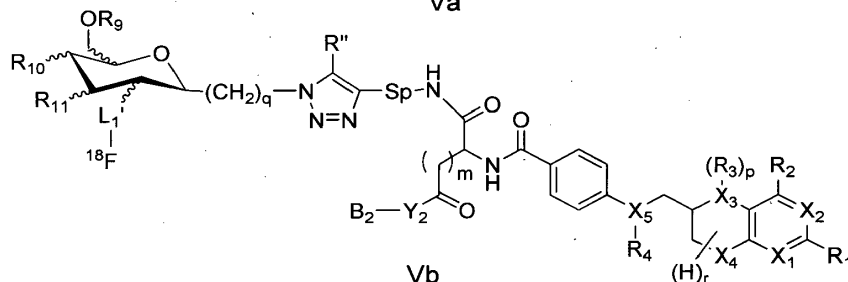
R₆ er H eller C(1-8)alkyl, og

25 R₇, R₈ er uavhengig av hverandre H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

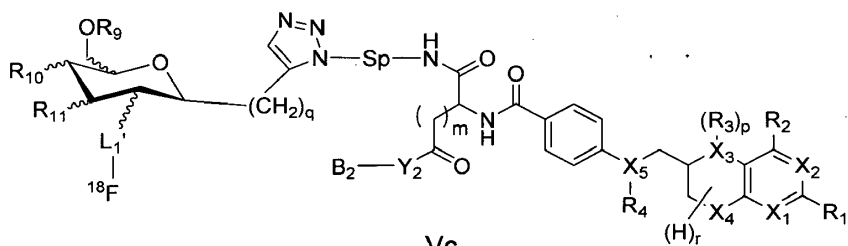
13. Forbindelse ifølge ett foregående krav som har formel Va, Vb, Vc, Vd



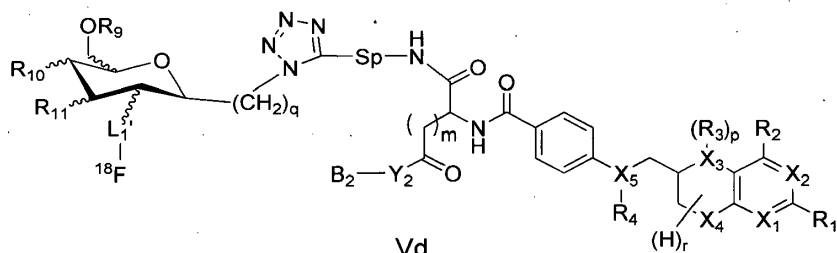
Va



Vb



Vc



Vd

5

hvor

X₁ til X₅ uavhengig av hverandre er C, N eller O,

R₁, R₂ uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl,

10 C(2-12)alkynyl, -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, hvori R₅ representerer H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', eller -NHR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

R₃, R₄ uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR' eller halogensubstituert -COR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

m er 1, 2 eller 3,

r har en verdi på 1 til 7,

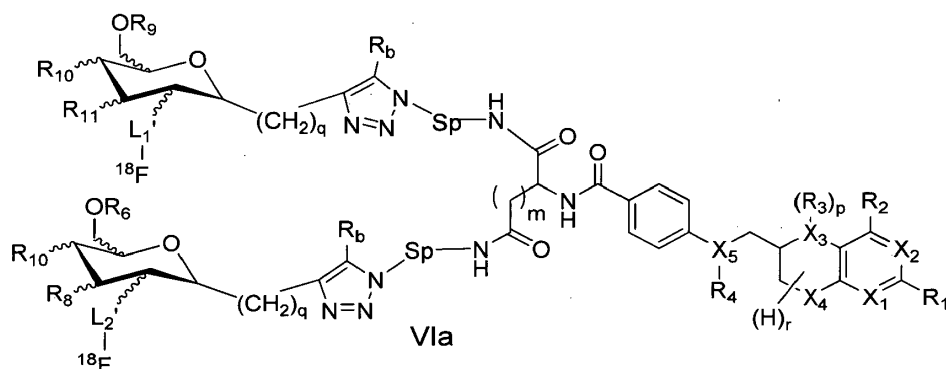
p er 0 eller 1,

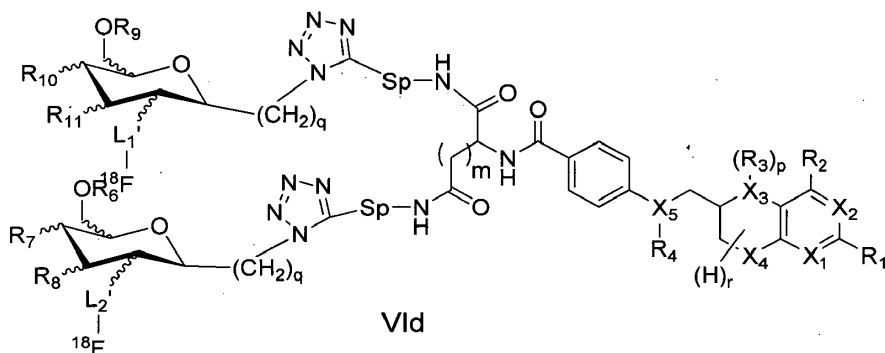
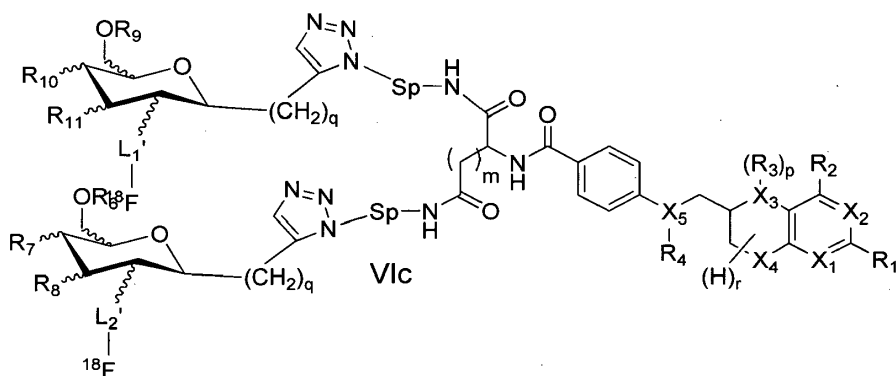
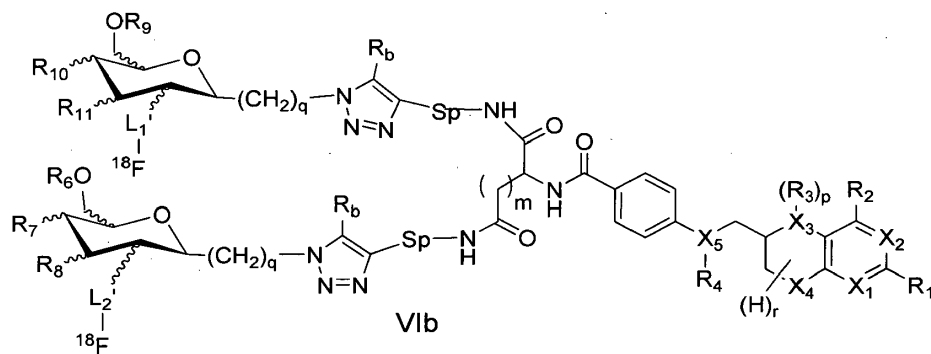
Y₂ er O, N eller S,

- 5 B₂ er H, eller en beskyttelsesgruppe valgt blant t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid,
- 10 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metyl tiometyleter), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyler), TES (trietylsilyler), TIPS (triisopropylsilyler), TBDMS (tert-butyldimetylsilyler), tribenzylsilyler og
- 15 TBDPS (tert-butyldifenylsilyler),
- R" er H eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal eller NO₂,
- Sp er et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av -CH₂-gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller
- 20 -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl, og
- L₁' er en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,
- 25 q er 0, 1, 2, 3, 4
- R₉ er H eller C(1-8)alkyl, og
- R₁₀, R₁₁ er uavhengig av hverandre H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

14. Forbindelse ifølge ett foregående krav, som har formel VIa, VIb, VIc, VI d

30





hvor

X₁ til X₅ uavhengig av hverandre er C, N eller O,

R₁, R₂ uavhengig av hverandre er H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl,

10 C(2-12)alkynyl, -OR₅, -COR₅, -COOR₅, -NHR₅, -CONHR₅, hvori R₅ representerer H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', eller -NHR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

R₃, R₄ uavhengig av hverandre er H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR' eller halogensubstituert -COR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

15 m er 1, 2 eller 3,

r har en verdi på 1 til 7,

p er 0 eller 1,

R'' er H eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller substituert av minst ett CN, Hal eller NO₂,

Sp er et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av -CH₂-gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller
5 -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

L₁', L₂' er uavhengig av hverandre en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-,
-CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

10 q er 0, 1, 2, 3, 4

R₆, R₉ er H eller C(1-8)alkyl, og

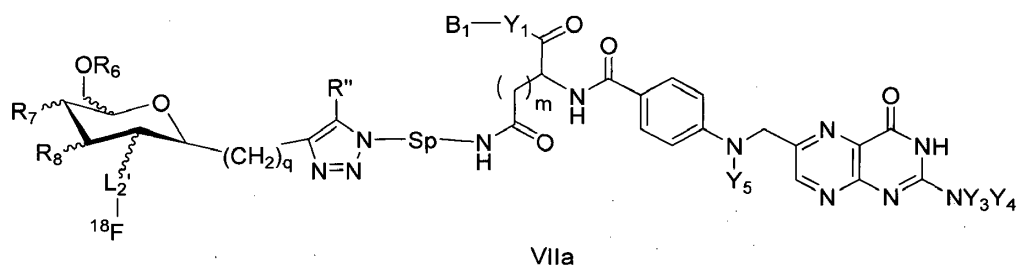
R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ uavhengig av hverandre er et H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

15. Forbindelse ifølge ett foregående krav, hvori m er 2.

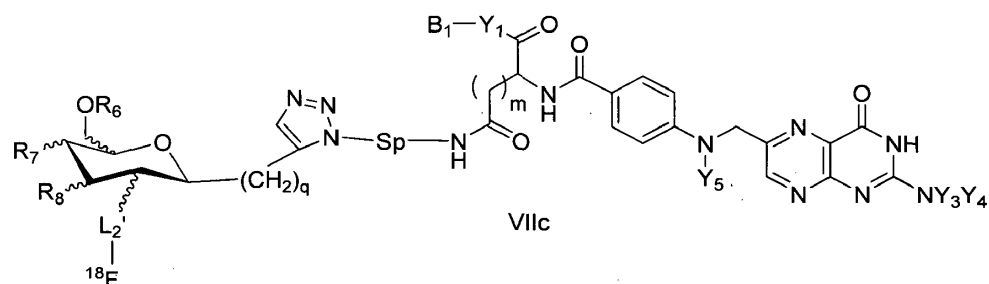
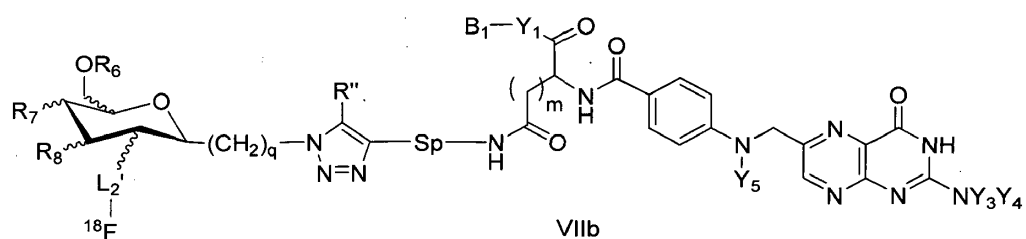
15

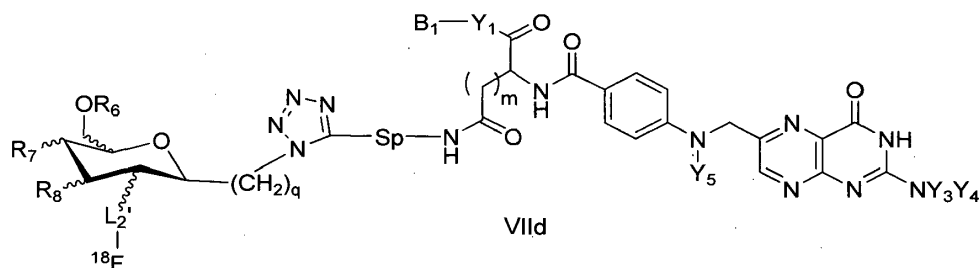
16. Forbindelse ifølge ett av kravene 9 til 15, hvori q er 0.

17. Forbindelse ifølge ett foregående krav som har formel VIIa, VIIb, VIIc, VIId



20

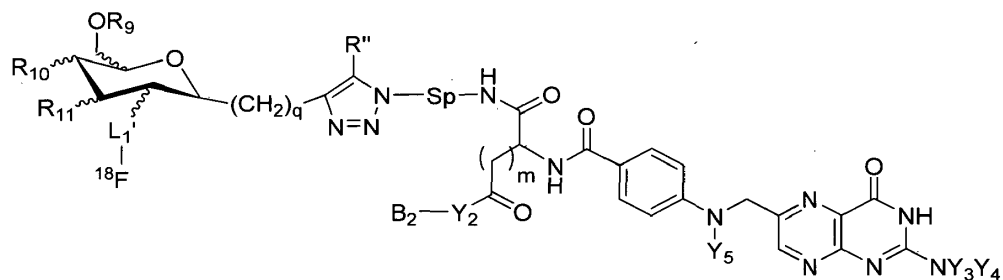




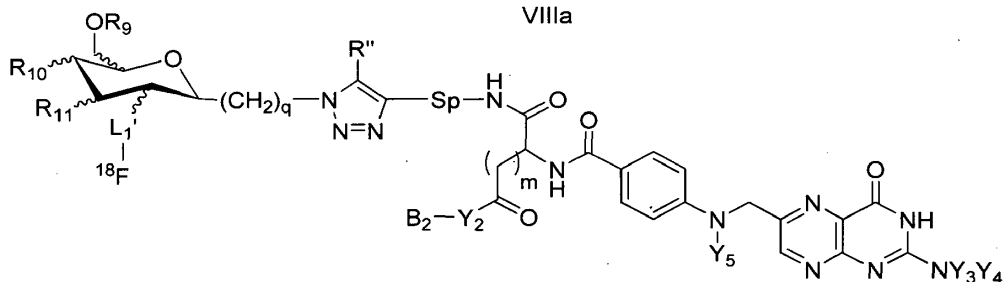
hvor

- Y_3 , Y_4 uavhengig av hverandre er valgt blant H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', og -NHR', hvori R' er H eller C(1-8)alkyl,
- Y_5 er valgt blant H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR', og halogensubstituert -COR', hvori R' er H eller C(1-12)alkyl,
- m er 1, 2 eller 3,
- Y_1 er O, N eller S,
- B_1 er H, eller en beskyttelsesgruppe valgt blant t-butoksykarbonyl, benzyloksykarbonyl, allyloksykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretyloksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl, 3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid,
- 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metyltiometyler), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyler), TES (trietylsilyler), TIPS (triisopropylsilyler), TBDMS (tert-butyldimetylsilyler), tribenzylsilyler og TBDPS (tert-butyldifenylsilyler),
- Sp er et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av $-CH_2$ -gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,
- L_2' er en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH_2 -gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,
- q er 0, 1, 2, 3, 4
- R_6 er H eller C(1-8)alkyl, og
- R_7 , R_8 uavhengig av hverandre er H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

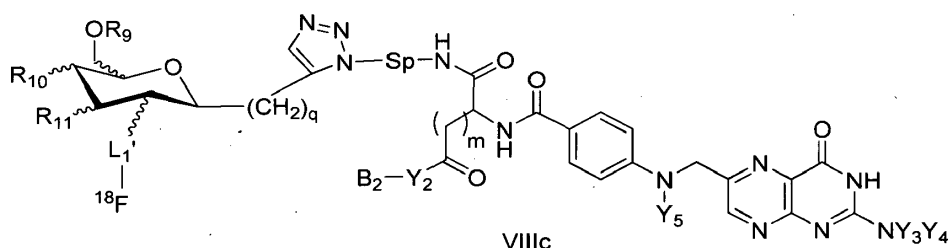
18. Forbindelse ifølge ett foregående krav som har formel VIIIa, VIIIb, VIIIc, VIIIId



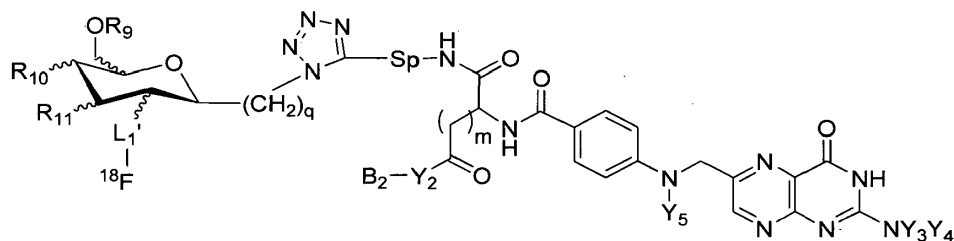
VIIIa



VIIIb



VIIIc



VIId

hvor

Y_3 , Y_4 uafhængig af hverandre er valgt blandt H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl, C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', og -NHR', hvor R' er H eller C(1-8)alkyl,

Y_5 er valgt blandt H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR', og halogensubstitueret -COR', hvor R' er H eller C(1-12)alkyl,

m er 1, 2 eller 3,

Y_2 er O, N eller S,

B_2 er H, eller en beskyttelsesgruppe valgt blandt t-butoksykarbonyl, benzylksoxykarbonyl,

allylksoxykarbonyl, metoksy-, etoksykarbonyl, 2,2,2-trikloretoksykarbonyl, acetyl, trifluoracetyl, benzyl, 2,4,6-trimetoksybenzyl, ftalolyl, trityl, tosyl, p-metoksyfenyl,

3,4-dimetoksybenzyl, benzyl, O-nitrobenzyl, di-(p-metoksyfenyl)metyl, trifenylmetyl, (p-metoksyfenyl)difenylmetyl, difenyl-4-pyridylmetyl, m-2-(pikolyl)-N'-oksid, 5-dibenzosuberyl, trimetylsilyl, t-butyl-dimetylsilyl, metyl, t-butyl, metoksymetyl, tiometyl, 2,2,2-trikloretyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, difenylmetyl, metyletere, MOM (metoksymetyleter), MTM (metyltiometyl), BOM (benzyloksymetyleter), PMBM eller MPM (p-metoksybenzyloksymetyleter), TMS (trimetylsilyleter), TES (trietylsilyleter), TIPS (triisopropylsilyleter), TBDMS (tert-butyldimetylsilyleter), tribenzylsilyleter og TBDPS (tert-butyldifenylsilyleter),

Sp er et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av -CH₂-gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

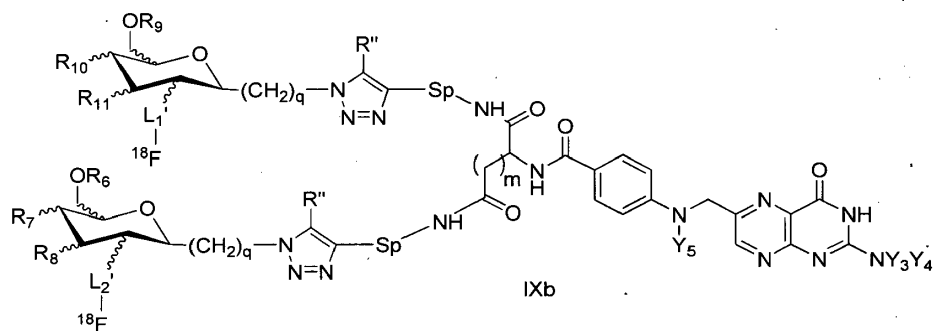
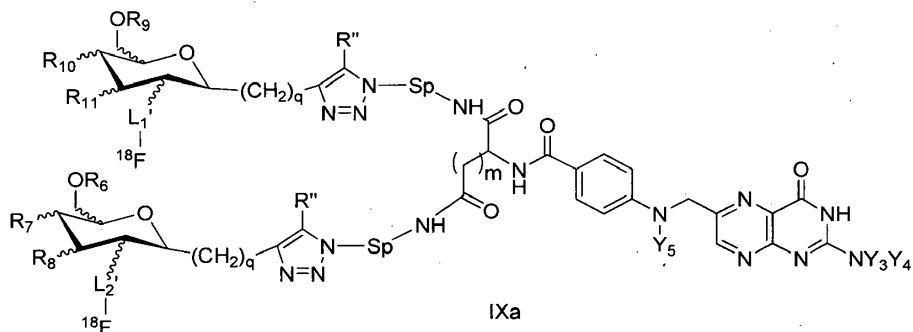
L₁' er en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig av hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR'-, -NR'-CO-, -CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

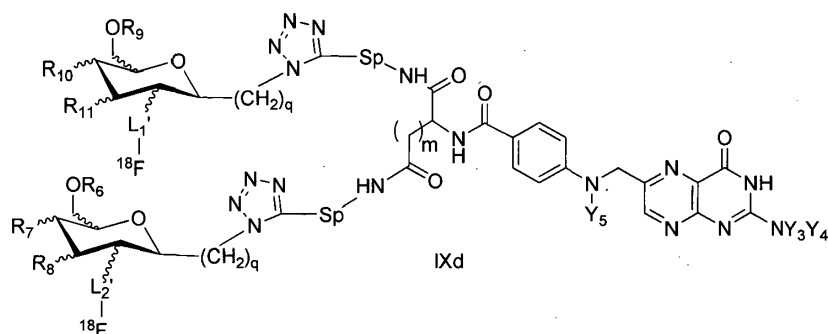
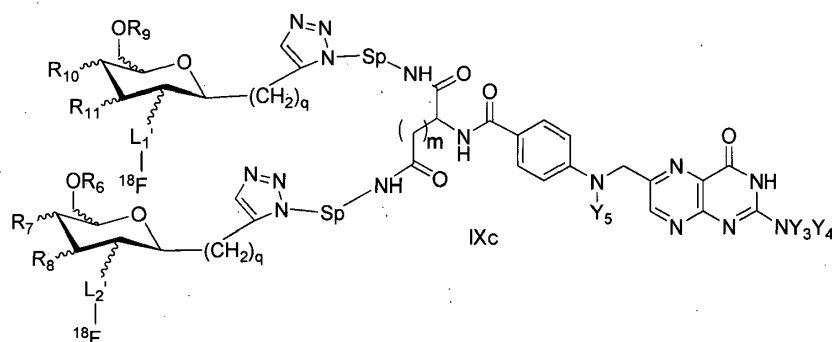
q er 0, 1, 2, 3, 4

R₉ er H eller C(1-8)alkyl, og

R₁₀, R₁₁ uavhengig av hverandre er H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

19. Forbindelse ifølge ett foregående krav som har formel IXa, IXb, IXc, IXd





hvor

Y_3 , Y_4 uavhengig av hverandre er valgt blant H, halogen, C(1-12)alkyl, C(2-12)alkenyl,

5 C(2-12)alkynyl, -OR', -COR', -COOR', og -NHR', hvori R' er H eller C(1-8)alkyl,

Y_5 er valgt blant H, nitroso, C(1-12)alkyl, -OR', -COR', og halogensubstituert -COR', hvori R' er H eller C(1-12)alkyl,

m er 1, 2 eller 3,

Sp er uavhengig av hverandre et avstandsstykke så som et rettkjedet eller forgrenet

10 C(1-8)alkyl, som er usubstituert eller hvori minst én av -CH₂-gruppene er substituert av -OH, -NHR', eller -COOR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl, og

L_1 , L_2 er uavhengig av hverandre en kovalent binding eller et rettkjedet eller forgrenet C(1-6)alkyl, hvori én eller flere av de ikke-tilstøtende CH₂-gruppene uavhengig av

15 hverandre kan erstattes av en gruppe valgt blant -O-, -CO-O-, -O-CO-, -NR', -NR'-CO-, -CO-NR', hvori R' representerer H eller C(1-8)alkyl,

q er 0, 1, 2, 3, 4

R_6 , R_9 uavhengig av hverandre er H eller C(1-8)alkyl, og

R_7 , R_8 , R_{10} , R_{11} uavhengig av hverandre er H, -OH eller -OC(1-8)alkyl.

20 **20.** Farmasøytisk sammensetning som omfatter minst én forbindelse ifølge ett foregående krav.

21. Forbindelse ifølge krav 1 til 19 for anvendelse ved diagnostisk bildebehandling av en celle eller populasjon av celler som uttrykker en folatreseptor in vitro eller in vivo.

22. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 19, for anvendelse i praktisk og effektiv administrering til et individ som har behov for diagnostisk bildebehandling.

23. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte for diagnostisk bildebehandling av en celle eller populasjon av celler som uttrykker en folatreseptor, hvor fremgangsmåten omfatter trinnene å administrere minst én forbindelse ifølge kravene 1 til 19 i en diagnostisk bildebehandlingsmengde og oppnå et diagnostisk bilde av cellen eller populasjonen av celler.

24. Forbindelse for anvendelse ifølge krav 23, hvori den diagnostiske bildebehandlingen utføres av en celle eller populasjon av celler som uttrykker en folatreseptor in vitro eller in vivo.

25. Fremgangsmåte for in vitro-deteksjon av en celle som uttrykker folatreseptoren i en vevsprøve som inkluderer å bringe vevsprøven i kontakt med en forbindelse ifølge kravene 1 til 19 i effektive mengder og i tilstrekkelig tid og forhold for å tillate at binding forekommer og detektere slik binding ved PET-bildebehandling.

26. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte for diagnostisk bildebehandling og/eller overvåking av et individ som omfatter trinnene (i) å administrere minst én forbindelse ifølge kravene 1 til 19 i en diagnostisk bildebehandlingsmengde, og (ii) å utføre diagnostisk bildebehandling ved anvendelse av PET ved å detektere et signal fra den minst ene forbindelsen.

27. Forbindelse ifølge ett av kravene 1 til 19 for anvendelse i en fremgangsmåte for å overvåke kreftbehandling i et individ som omfatter trinnene (i) å administrere til et individ med behov derav minst én forbindelse ifølge kravene 1 til 19 i en diagnostisk bildebehandlingsmengde i kombinasjon med en terapeutisk aktiv forbindelse av valg, og (ii) å utføre diagnostisk bildebehandling ved anvendelse av PET ved å detektere et signal fra den minst ene forbindelsen for å følge løpet av kreftterapien.

28. Forbindelse for anvendelse av kravene 26 eller 27 anvendt i kombinasjon med andre fremgangsmåter for kreftdiagnose eller behandling.