

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 655**

51 Int. Cl.:

C07C 279/04 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01)
C07C 215/60 (2006.01)
C07C 217/70 (2006.01)
C07C 279/06 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07869717 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2013 EP 2114873**

54 Título: **N-[3-bromo-4-(3-[18F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina para la formación de imágenes de la inervación cardíaca**

30 Prioridad:

26.12.2006 US 877211 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

31.05.2013

73 Titular/es:

**LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (100.0%)
331 TREBLE COVE ROAD
NORTH BILLERICA, MA 01862, US**

72 Inventor/es:

**PUROHIT, AJAY;
HARRIS, THOMAS, D.;
RADEKE, HEIKE, S.;
ROBINSON, SIMON, P.;
YU, MING;
CASEBIER, DAVID S. y
AZURE, MICHAEL T.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 405 655 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

N-[3-Bromo-4-(3-[18F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina para la formación de imágenes de la inervación cardíaca

CAMPO DE LA INVENCION

5 Se describen nuevos compuestos que encuentran uso como agentes formadores de imágenes con aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, formación de imágenes mediante PET y formación de imágenes mediante SPECT). También se proporcionan métodos para usar los compuestos para formar imágenes de la inervación cardíaca.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La insuficiencia cardíaca (HF) es una afección que afecta cada año a cada vez más personas. Esta afección se define como la etapa final habitual de muchas cardiopatías frecuentes (por ejemplo infarto de miocardio, sobrecarga de presión, sobrecarga de volumen, miocarditis vírica, cardiomiopatía tóxica), y se caracteriza por una progresión y citocínica, es la causa de la remodelación de la cámara del corazón, una fase inicial de HF. El diagnóstico temprano de HF es difícil debido a que el proceso de remodelación precede al desarrollo de síntomas en meses o incluso años. Los ensayos actuales de diagnóstico (por ejemplo ecocardiograma bidimensional acoplado con estudios de flujo Doppler) sólo revelan cambios en el corazón en las etapas tardías de la enfermedad. Hasta la fecha, no existe cura para la HF. El diagnóstico temprano es un factor clave para lograr un buen pronóstico y manejo de esta enfermedad.

20 Un agente formador de imágenes que identificara pacientes con HF temprana permitiría el tratamiento inmediato y mejoras del estilo de vida para aquellos que viven con esta enfermedad. En el pasado, los investigadores han investigado una variedad de marcadores biológicos encontrados en HF para desarrollar métodos para la detección de etapas tempranas de HF. Se encontró que el sistema nervioso simpático cardíaco (CSNS), que es parte del sistema nervioso autónomo, es uno de los marcadores biológicos de interés.

25 El sistema nervioso autónomo, que desempeña un papel crucial regulando la función cardíaca, consiste en el CSNS y el sistema nervioso parasimpático cardíaco (CPNS). En las dos ramas de las inervaciones autónomas cardíacas, el CSNS y el CPNS, las neuronas simpáticas postgangliónicas se comunican entre sí vía el neurotransmisor norepinefrina (NE). Estas dos ramas trabajan opuestamente entre sí en el corazón de una forma muy ajustada. De este modo, el estímulo al sistema nervioso simpático provoca una mayor contractibilidad, aceleración del ritmo cardíaco y conducción, que está mediada por la acción de NE sobre adrenorreceptores β_1 postsinápticos. Por otro lado, la estimulación de los nervios parasimpáticos conduce a una disminución en el ritmo cardíaco y en la conducción. Ésta está mediada por la acción de acetilcolina sobre receptores de acetilcolina muscarínicos M_2 postsinápticos.

35 NE es el neurotransmisor de neuronas simpáticas postgangliónicas. La NE se almacena en vesículas en las neuronas y es liberada por exocitosis mediada por Ca^{+2} en la hendidura sináptica con la despolarización nerviosa. La mayoría de la norepinefrina liberada se devuelve a la neurona mediante el transportador de norepinefrina (NET; también conocido como mecanismo "Uptake-1") y se vuelve a empaquetar en vesículas de almacenamiento mediante el transportador de monoamina vesicular (VMAT). La cantidad restante de NE en la hendidura sináptica se une a adrenorreceptores β_1 postsinápticos que controlan la contractibilidad cardíaca, la aceleración del ritmo cardíaco y la conducción cardíaca. Las concentraciones tisulares de NE en el corazón normal son consideradas generalmente como marcadores fiables de la densidad de nervios simpáticos regionales, que están uniformemente distribuidos por todo el corazón.

45 Las anomalías en la inervación cardíaca se han visto envueltas en la patofisiología de muchas cardiopatías, incluyendo muerte cardíaca repentina, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía autónoma diabética, isquemia del miocardio y arritmias cardíacas. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por un estado hiperadrenérgico mediante el cual se produce mayores niveles sistémicos de NE y mayor derrame local de catecolaminas. Se ha documentado que hay una reducción en la densidad o función de uptake-1 cardíaca en muestras de tejidos tanto de pacientes humanos como de modelos animales, lo cual puede ser la razón para la cantidad incrementada de NE sistémica observada en tejido del miocardio. Por lo tanto, es muy deseable el desarrollo de métodos para evaluar cambios fisiológicos de uptake-1 de NE en el miocardio.

50 Como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos nº 20060127309, la formación de imágenes mediante radionúclidos médicos (por ejemplo, medicina nuclear) es un componente clave de la práctica médica moderna. Esta metodología implica la administración, típicamente mediante inyección, de cantidades trazadoras de una sustancia radioactiva (por ejemplo, agentes radiotrazadores, agentes radioterapéuticos, y agentes radiofarmacéuticos), que se localiza subsiguientemente en el cuerpo de una manera dependiente de la función fisiológica del órgano o sistema tisular que se estudia. Las emisiones de radiotrazadores, muy habitualmente fotones gamma, se llevan a imágenes con un detector fuera del cuerpo, creando un mapa de la distribución del radiotrazador en el cuerpo. Cuando se interpretan mediante un médico apropiadamente entrenado, estas imágenes proporcionan información de gran valor en el diagnóstico y tratamiento clínicos de la enfermedad. Las aplicaciones típicas de esta tecnología incluyen la detección de arteriopatía coronaria (por ejemplo, barrido de talio) y la detección de la

implicación cancerosa de huesos (por ejemplo, barrido óseo). El grueso de la formación de imágenes clínicas mediante radionúclidos se lleva a cabo usando radiotrazadores que emiten radiación gamma y detectores conocidos como "cámaras gamma".

5 Los avances recientes en formación de imágenes para diagnóstico, tales como formación de imágenes mediante resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT), tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT), y tomografía de emisión de positrones (PET) han provocado un impacto significativo en cardiología, neurología, oncología, y radiología. Aunque estos métodos de diagnóstico emplean diferentes técnicas y producen diferentes tipos de información anatómica y funcional, esta información es a menudo complementaria en el proceso de diagnóstico. Hablando de forma general, PET usa agentes formadores de imágenes marcados con los emisores positrónicos tales como ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , ^{75}Br , ^{76}Br y ^{124}I . SPECT usa agentes formadores de imágenes marcados con los emisores de fotones individuales tales como ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , y ^{131}I .

15 Los compuestos a base de glucosa y a base de aminoácidos también se han usado como agentes formadores de imágenes. Los compuestos a base de aminoácidos son más útiles analizando células tumorales, debido a su captación más rápida e incorporación en la síntesis proteica. De los compuestos a base de aminoácidos, se han usado con éxito los compuestos que contienen ^{11}C y ^{18}F . Los aminoácidos radiomarcados que contienen ^{11}C , adecuados para la formación de imágenes incluyen, por ejemplo, L-[1- ^{11}C]leucina, L-[1- ^{11}C]tirosina, L-[metil- ^{11}C]metionina y L-[1- ^{11}C]metionina.

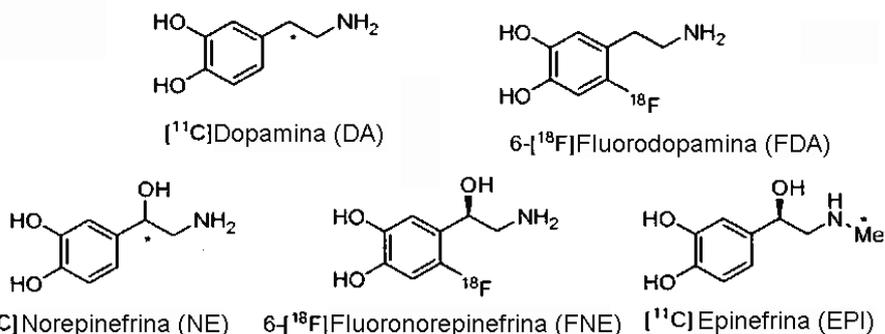
20 Los barridos de PET implican la detección de rayos gamma en forma de fotones de aniquilación procedentes de isótopos radioactivos que emiten positrones de vida corta, incluyendo, pero sin limitarse a, ^{18}F con un período de semidesintegración de aproximadamente 110 minutos, ^{11}C con un período de semidesintegración de aproximadamente 20 minutos, ^{13}N con un período de semidesintegración de aproximadamente 10 minutos, y ^{15}O con un período de semidesintegración de aproximadamente 2 minutos, usando el método de coincidencia. Para estudios de formación de imágenes mediante PET de la inervación simpática cardíaca, los compuestos marcados con carbono-11 (^{11}C), tales como [1- ^{11}C]meta-hidroxi-fedrina (HED), se usan frecuentemente en los centros principales de PET que tienen ciclotrones propios e instalaciones de radioquímica. Recientemente, el mercado de la medicina nuclear ha visto un incremento sustancial de centros formadores de imágenes mediante PET independientes que no tienen ciclotrones. Estas instalaciones de tipo satélite usan típicamente 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) para la formación de imágenes de tumores cancerosos mediante PET.

30 Por otro lado, SPECT usa isótopos de vida más larga, incluyendo, pero sin limitarse a, $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con un período de semidesintegración de aproximadamente 6 horas y ^{201}Tl , con un período de semidesintegración de aproximadamente 74 horas. Sin embargo, la resolución en los presentes sistemas de SPECT es menor que la actualmente disponible en los sistemas de PET.

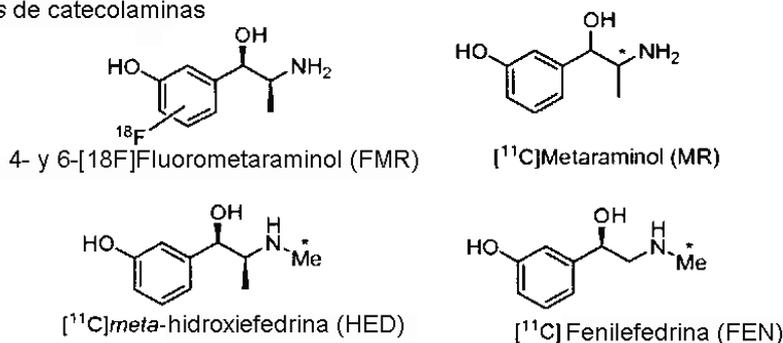
35 Se han desarrollado radiotrazadores dirigidos a cada rama de la inervación autónoma cardíaca. El número de trazadores desarrollados para las neuronas simpáticas es sin embargo mucho mayor que aquellos desarrollados para las neuronas parasimpáticas. Hay dos razones para esto. En primer lugar, el NET no es selectivo y transportará fácilmente análogos estructurales de NE a la varicosidad simpática. Por otro lado, el portador de la captación de colina es muy selectivo. En segundo lugar, hay una población densa de los nervios simpáticos en la pared ventricular izquierda en comparación con las neuronas parasimpáticas encontradas en las paredes delgadas de las aurículas y los nódulos de conducción. Por lo tanto, esto ha hecho más fácil la formación de las neuronas simpáticas. Las estructuras más abajo son ejemplos de catecolaminas y análogos de catecolaminas, y guanidinas, radiomarcados, usados para estudiar neuronas simpáticas cardíacas.

40 Catecolaminas y análogos de catecolaminas y guanidinas marcados, usados para estudiar en neuronas simpáticas cardíacas

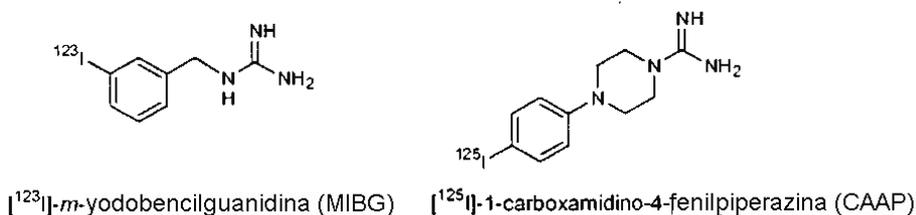
Catecolaminas



análogos de catecolaminas



Guanidinas

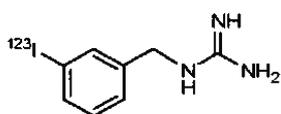


5 $[^{11}\text{C}]$ Dopamina ($[^{11}\text{C}]$ DA) y 6- $[^{18}\text{F}]$ fluorodopamina (6- $[^{18}\text{F}]$ FDA) se han usado para formar imágenes de perros y babuinos respectivamente. 6- $[^{18}\text{F}]$ FDA mostró una captación y aclaramiento rápidos, y buenas imágenes del corazón. $[^{11}\text{C}]$ Norepinefrina ($[^{11}\text{C}]$ NE) se ha usado para obtener imágenes planas de corazón canino, y permitió visualizar claramente el miocardio ventricular izquierdo en un mono cinomólogo. 6- $[^{18}\text{F}]$ Fluoronorepinefrina (6- $[^{18}\text{F}]$ FNE) también se ha usado para formar imágenes del corazón de babuinos, y mostró una elevada captación y retención. La cinética miocárdica de $[^{11}\text{C}]$ epinefrina ($[^{11}\text{C}]$ EPI) se ha estudiado ampliamente y se manipula de forma similar a NE, y se ha usado para evaluar cambios neuronales en pacientes con trasplante cardíaco.

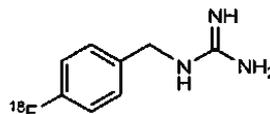
15 Los análogos de catecolaminas como 1*R*,2*S*-6- $[^{18}\text{F}]$ -fluorometaraminol (6- $[^{18}\text{F}]$ FMR), $[^{11}\text{C}]$ hidroxiefedrina ($[^{11}\text{C}]$ HED) y $[^{11}\text{C}]$ fenilefrina ($[^{11}\text{C}]$ PHEN) también se han usado muy eficazmente para estudiar el sistema nervioso simpático. $[^{123}\text{I}]$ -*meta*-Yodobencilguanidina (MIBG) es otro análogo de catecolamina ampliamente estudiado que muestra captación neuronal así como captación por los miocitos cardíacos, cuando se estudian fibras nerviosas simpáticas del corazón. Los estudios con MIBG permiten a los médicos cartografiar la distribución regional de fibras nerviosas en el corazón usando dispositivos formadores de imágenes encontrados en todas las clínicas de medicina nuclear. MIBG también se usa para formación de imágenes para diagnóstico y radioterapia de tumores adrenérgicos, tales como neuroblastoma y feocromocitoma. $[^{123}\text{I}]$ MIBG se ha usado para delinear el daño nervioso, mientras que $[^{11}\text{C}]$ HED se ha usado para demostrar anomalías neuronales en un número de patologías cardíacas, incluyendo corazones transplantados, cardiomiopatía, infarto agudo de miocardio y neuropatía diabética cardíaca. Sin embargo, MIBG es un trazador de SPECT, y por lo tanto no proporciona información cuantitativa.

25 Finalmente, $[^{125}\text{I}]$ -CAAP fue la primera 1-carboxamidino-4-fenil-piperazina radiomarcada con ^{125}I . Los estudios de comparación de $[^{125}\text{I}]$ -CAAP con $[^{125}\text{I}]$ MIBG en estudios de distribución de tejidos en ratas demostraron una captación equivalente del radiotrazador en tejido cardíaco. Se especula que la captación y retención de los compuestos en el tejido miocárdico es debida al mismo mecanismo de acción, que reconoce la funcionalidad guanidínica en ambos sustratos. Uptake-1 de NET es un modo posible de acción. Por lo tanto, se desarrollaron varios radiotrazadores que emiten positrones como se muestra más abajo.

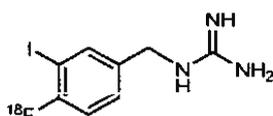
MIBG y análogos emisores de positrones



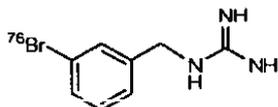
[¹²³I]-*m*-yodobencilguanidina (MIBG)



[¹⁸F]-*p*-fluorobencilguanidina (PFBG)



4-[¹⁸F]-Fluoro-3-yodobencilguanidina (FIBG)



[⁷⁶Br]-*m*-bromobencilguanidina (MBBG)

De los tres trazadores de PETencilguanidínicos desarrollados, sólo uno, 4-[¹⁸F]fluoro-3-yodobencilguanidina ([¹⁸F]FIBG), demostró una captación y comportamiento similar a MIBG in vivo.

- 5 Todos los trazadores mencionados anteriormente dan una información valiosa pero tienen sus limitaciones. Éstas incluyen inestabilidad metabólica (NE, FNE, DA, FDA, PHEN, EPI y CAAP) o liberación de norepinefrina farmacológicamente activa (FMR). MIBG también tiene sus inconvenientes. Tiene captación extraneuronal considerable mediada por difusión pasiva y por el mecanismo uptake-2 (transporte de membrana). Y, siendo un agente de SPECT, como CAAP, MIBG no da información cuantitativa y tiene otras limitaciones asociadas. Por lo tanto, existe la necesidad de trazadores que mostrarán las siguientes características:

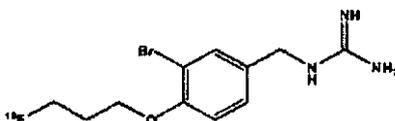
- a) estabilidad,
- b) no provoca liberación de NE (reduciendo de ese modo los efectos secundarios),
- c) da información cuantitativa, y/o
- d) afinidad elevada por VMAT.

- 15 PARK J Y ET AL (JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 43, n° 5 Suplemento, mayo 2002 (2002-05), página 363P) describen [¹⁸F] fluoropropil-bencilguanidina para formación de imágenes de tumores neuroendocrinos y anomalías cardíacas mediante PET.

SUMARIO DE LA INVENCION

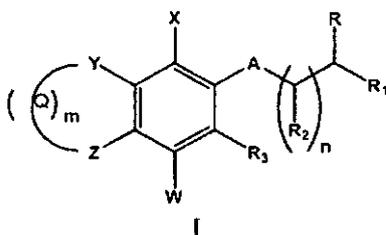
En las reivindicaciones adjuntas se exponen realizaciones de la presente invención.

- 20 En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente estructura



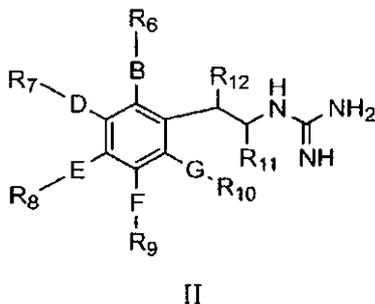
- 25 La presente invención proporciona un nuevo compuesto que encuentra uso como agente formador de imágenes en aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, formación de imágenes mediante PET y formación de imágenes mediante SPECT). También se proporcionan métodos para usar este compuesto para formar imágenes de la inervación cardíaca. En algunas realizaciones de la presente invención, el radiotrazador a base de PET muestra una estabilidad incrementada, una liberación reducida de NE (reduciendo de ese modo los efectos secundarios), una información cuantitativa mejorada, y/o afinidad elevada por VMAT. En general, los trazadores de PET se pueden basar en compuestos que se derivatizan con ¹⁸F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, α-ceto, bencílica, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras más abajo.
- 30 Como alternativa, se puede añadir un grupo metílico α a la amina, y/o la funcionalidad catecólica se puede eliminar o se puede enmascarar como una manera para hacer más estables a estas moléculas.

Los radiotrazadores a base de PET pueden tener una estructura como se ilustra en la estructura general I:



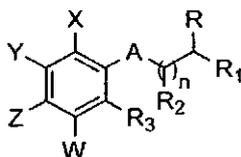
5 en la que $m = 0, 1, \text{ ó } 2$; $n = 0, 1, 2$, y A es O o está ausente. R, R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, alquilo de (C_1-C_4) , arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NH)NHR_5$, $C(=O)NHR_5$, $NHC(=O)NR_5$, $NHNR_5$, SO_2OR_5 , y un resto formador de imagen Im. Q consiste en grupos formadores de puentes que pueden estar presentes entre Y y Z, y a R_2 . Los grupos formadores de puentes Q se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en CH_2 , CH, CR_5 , N, NH, NR_5 , O y S en una combinación de tal manera para crear una estructura químicamente estable. Los sustituyentes W, X, Y y Z se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR_4 , NR_4 , F, Cl, Br, I, Im, arilo y heteroarilo. R_4 y R_5 puede ser H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. En una realización alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales como se describe aquí en lo sucesivo.

10 Un radiotrazador a base de PET puede tener la estructura II según lo siguiente:



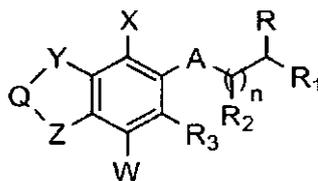
15 en la que los grupos enlazantes B, D, E, F, y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo de (C_1-C_5) ; preferiblemente C_2), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, ariloxi, alcoxialquilo, tioalquilo y heterociclilo. R_6 a R_{12} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, alquilo de (C_1-C_4) , arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NH)NHR_5$, $C(=O)NHR_5$, $NHC(=O)NR_5$, $NHNR_5$, SO_2OR_5 , y el resto formador de imagen Im. R_4 y R_5 pueden ser H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. E Im se selecciona del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , ^{111}In , y ^{90}Y .

20 Un compuesto radiotrazador a base de PET puede tener la siguiente Estructura Alfa:



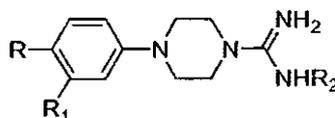
25 en la que $n = 0, 1, 2, 3$ y A es O o está ausente. R, R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , alquilo de (C_1-C_4) , arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C(=NR_5)NHR_6)$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$, $NR_4C(=O)NR_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 , e Im. Los sustituyentes W, X, Y y Z se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR_4 , $N(R_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im, arilo, y heteroarilo. R_4 , R_5 , y R_6 son H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. Y el resto formador de imagen, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , o ^{111}In .

Además, un compuesto radiotrazador a base de PET puede tener la Estructura Beta:



5 en la que $n = 0, 1, 2, 3$ y A es O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄, e Im. Los sustituyentes W y X se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo, y heteroarilo. Y y Z se pueden seleccionar del grupo que consiste en CH, CH₂, O, N, NR₇, y CH=CH. El grupo formador de puentes Q está ausente o se selecciona del grupo que consiste en CH, CR₄, CH₂, N, NR₄, NH, S, y O. R₄, R₅, y R₆ son H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo.

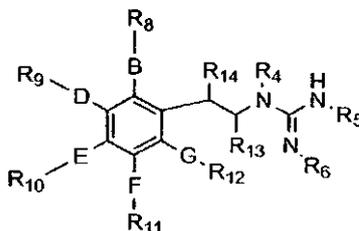
Un radiotrazador a base de PET puede tener la Estructura Chi según lo siguiente:



10

en la que R a R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. Im es un resto formador de imagen, y se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, y ¹³¹I. R₃ puede ser un H, sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo.

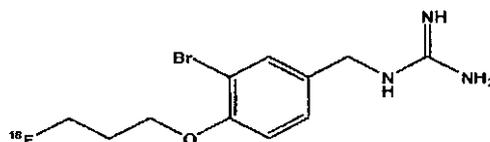
Un radiotrazador a base de PET puede tener la Estructura Delta según lo siguiente:



15

20 en la que los grupos enlazantes B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo de (C₁-C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, y alcoxialquilo. R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. R₃, R₄, R₅, y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi, y ariloxi. El resto formador de imagen, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, y ¹¹¹In.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto radiotrazador a base de PET hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina, como se ilustra en la Estructura Epsilon más abajo:



25

Una realización adicional describe un método para formar imágenes de inervación cardíaca, que comprende las etapas de: administrar una cantidad eficaz de los compuestos de la invención como se describe anteriormente a un paciente; detectar la radiación gamma emitida por dicho compuesto; y formar una imagen a partir de ello.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 La Figura 1 es una primera serie de imágenes cardíacas representativas de eje corto y eje largo en un primate no humano usando un compuesto de referencia.

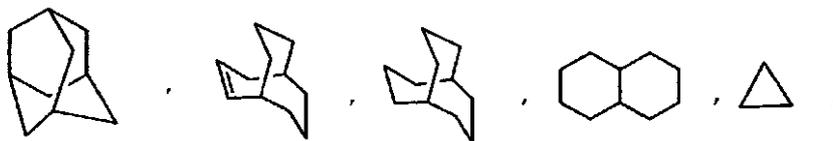
La Figura 2 es una segunda serie de imágenes cardíacas de eje corto y de eje largo en un primate no humano usando el compuesto de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Definiciones

5 Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alquilo inferior”, como se puede emplear aquí, sola o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada que contienen 1 a 8 carbonos, y los términos “alquilo” y “alqu”, como se pueden emplear aquí, solos o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos de cadena tanto lineal como ramificada que contienen 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, sus diversos isómeros de cadena ramificada, así como tales grupos que incluyen 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcanoilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcoxicarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alquilamino, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquilio.

20 Excepto que se indique de otro modo, el término “cicloalquilo”, como se puede emplear aquí, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos hidrocarbonados cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces) que contienen 1 a 3 anillos, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente un cicloalquilo sustituido con espiro, incluyendo monocicloalquilo, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contiene un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que se pueden condensar a 1 ó 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclo-dodecilo, ciclohexenilo,



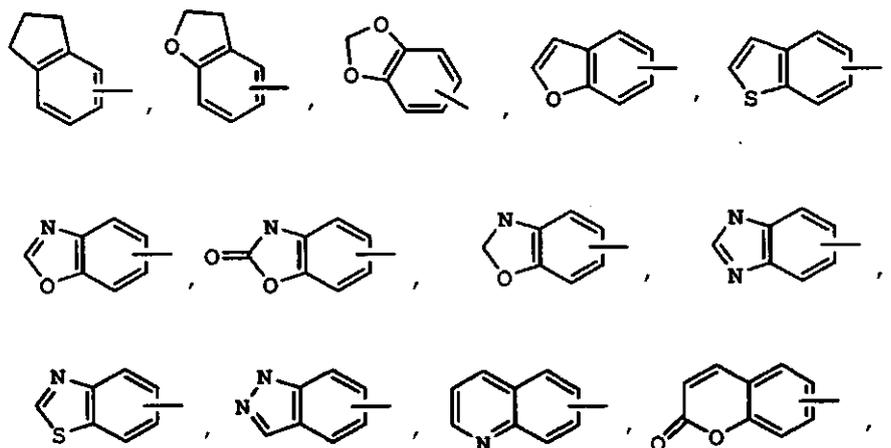
25 cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquilio y/o cualquiera de los sustituyentes alquílicos.

30 El término “heterociclo”, “heterocíclico”, “heterocíclico” o “anillo heterocíclico”, como se puede usar aquí, representa un sistema anular monocíclico estable de 4 a 7 miembros, no sustituido o sustituido, que puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono, con uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, oxadiazolilo y otros heterociclos descritos en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y las referencias allí.

El término “alcanoilo”, como se puede usar aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo enlazado a un grupo carbonilo.

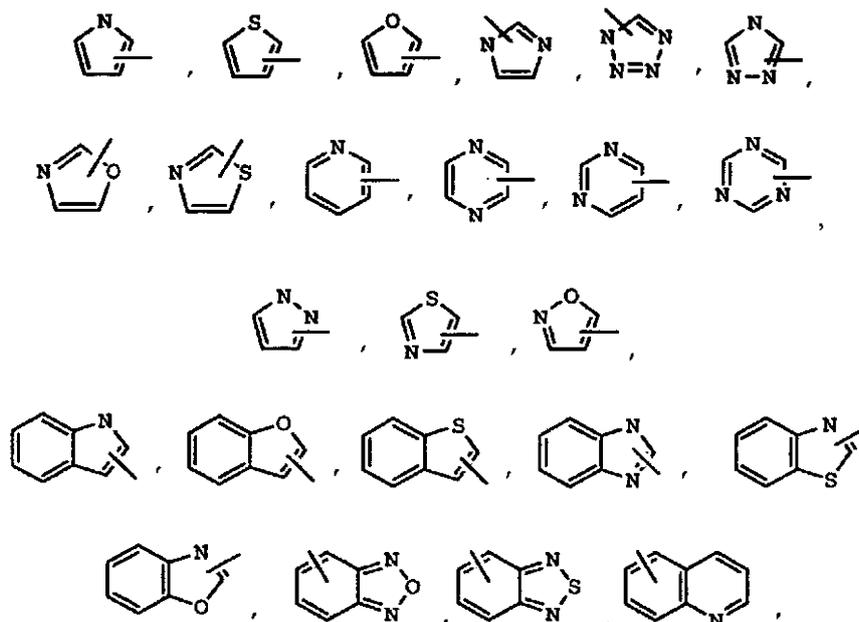
45 El término “halógeno” o “halo”, como se puede usar aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo, prefiriéndose algunas veces cloro o flúor o bromo.

50 Excepto que se indique de otro modo, el término “arilo” o “Ariilo”, como se puede emplear aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción anular (tal como fenilo y naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo), y puede incluir opcionalmente uno a tres anillos adicionales condensados a un anillo carbocíclico o a un anillo heterocíclico (tal como anillos arílico, cicloalquílico, heteroarílico o cicloheteroalquílico). Por ejemplo

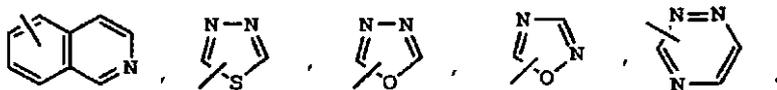


5 y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, trifluorometilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcocarbonilo, arilcarbonilo, arilalqueno, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfino, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tioril, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcocariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfino, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquílicos expuestos aquí.

15 Excepto que se indique de otro modo, el término "heteroarilo", como se puede usar aquí, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que incluye 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales anillos se pueden condensar a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclo, e incluyen posibles N-óxidos como se describe en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y referencias allí. Además, "heteroarilo", como se define aquí, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como los sustituyentes incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "arilo sustituido". Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



25



Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alquilo inferior”, “alcoxi”, “ariloxi” o “aralcoxi”, como se puede emplear aquí, sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores enlazados a un átomo de oxígeno.

5 Excepto que se indique de otro modo, la expresión “alquiltio inferior”, “alquiltio”, “ariltio” o “aralquiltio”, como se puede emplear aquí, sola o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores enlazados a un átomo de azufre.

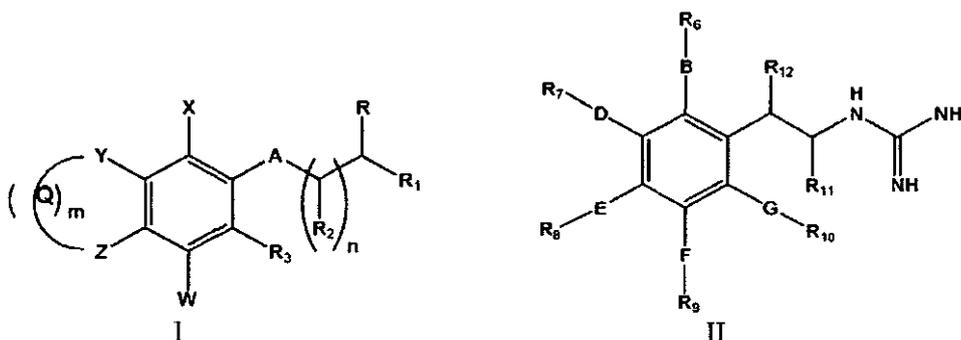
10 El término “polihaloalquilo”, como se puede usar aquí, se refiere a un grupo “alquilo” como se define anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

El término “polihaloalquiloxi”, como se puede usar aquí, se refiere a un grupo “alcoxi” o “alquiloxi” como se define anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tal como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

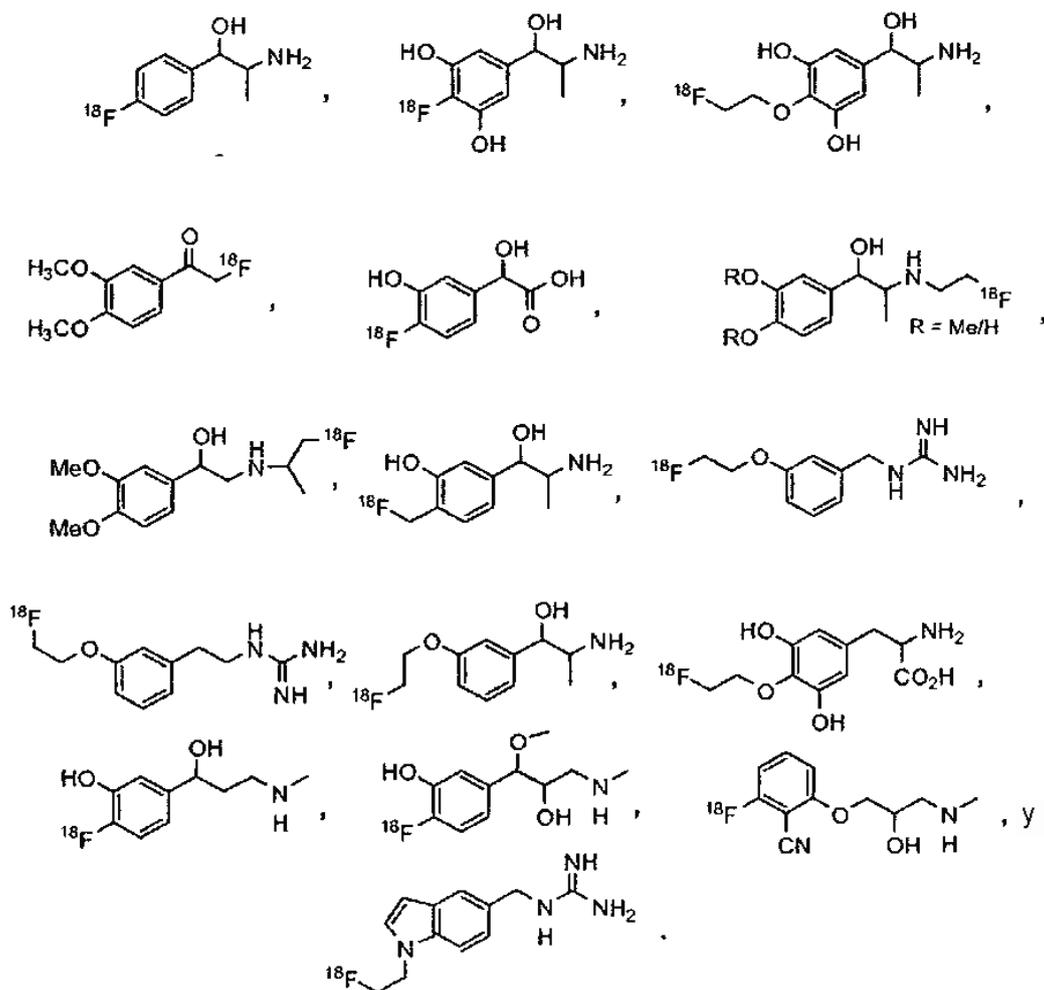
15 Los términos “ R_n ”, como se usan aquí, se han de considerar con referencia a la estructura específica en la que se utilizan y describen, y se pueden usar más de una vez.

20 Los radiotrazadores a base de PET para cartografía del sistema nervioso se han desarrollado en un intento para resolver las limitaciones de los radiotrazadores previos. En algunas realizaciones de la presente invención, los radiotrazadores a base de PET se desarrollan para mostrar una mayor estabilidad, una menor liberación de NE (reduciendo de ese modo los efectos secundarios), una información cuantitativa mejorada, y/o elevada afinidad por VMAT. Los trazadores de PET se pueden basar en compuestos que se han derivatizado con ^{18}F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, α ceto, bencílica, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras más abajo. Como alternativa, se puede añadir un grupo metílico α a la amina, y/o la funcionalidad catecólica se puede eliminar o enmascarar como una manera para hacer más estables a estas moléculas.

25 Los radiotrazadores a base de PET para cartografiar el sistema nervioso simpático cardíaco incluyen las Estructuras Generales I y II:



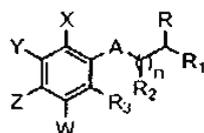
Los ejemplos de compuestos representados por las Estructuras Generales I y II incluyen los siguientes:



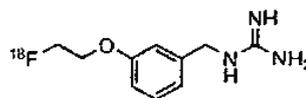
Los radiotrazadores a base de PET pueden tener la fórmula como se ilustra en la Estructura General I anterior, en la que $m = 0, 1, \text{ ó } 2$; $n = 0, 1, 2$, y A es O o está ausente. R, R₁, R₂, y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, y el resto formador de imagen Im. Q comprende grupos formadores de puentes que pueden estar presentes entre Y y Z, y a R₂. Los grupos formadores de puentes Q se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en CH₂, CH, CR₅, N, NH, NR₅, O y S en una combinación tal como para crear una estructura químicamente estable. Los sustituyentes W, X, Y y Z se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, NR₄, F, Cl, Br, I, Im, arilo y heteroarilo. R₄ y R₅ pueden ser H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. En una realización alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₃, CON(R₁₃)₂, SR₁₃, OR₁₃, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₃)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₃)N(R₁₃)₂ y N(R₁₃)₂, en los que R₁₃ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

Los radiotrazadores a base de PET también pueden tener la fórmula como se ilustra en la Estructura General II anterior, en la que los grupos enlazantes B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo de (C₁-C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, alcóxialquilo y heterocíclico. R₆ a R₁₂ se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, e Im. R₄ y R₅ pueden ser H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo, e Im es un resto formador de imagen, que se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, ¹¹¹In y ⁹⁰Y. Y, con la condición de que en el caso en el que uno cualquiera de R₆-R₁₀ sea igual a Im, el grupo enlazante B, D, E, F o G, que une el resto formador de imagen al anillo fenílico, contiene al menos un átomo.

Estructura Alfa y Ejemplos:



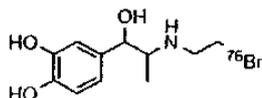
Estructura alfa



A = ausente

n = 0

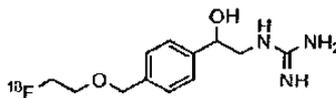
Im = ¹⁸F



A = ausente

n = 1

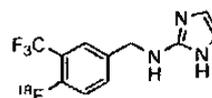
Im = ⁷⁶Br



A = ausente

n = 1

Im = ¹⁸F



A = ausente

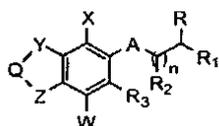
n = 0

R₄R₅ = -CH=CH-

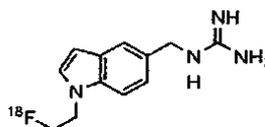
Im = ¹⁸F

Los radiotrazadores a base de PET pueden tener la fórmula como se ilustra en la Estructura Alfa y los Ejemplos no limitantes anteriores, que en su forma más simple se puede considerar un híbrido de estructuras I y II. En la Estructura alfa, n = 0, 1, 2, 3 y A es O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄, e Im. Los sustituyentes W, X, Y y Z se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo, y heteroarilo. R₄, R₅, y R₆ son H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, dos cualquiera de R₄, R₅, y R₆ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo que consiste en -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH-, y -X-CH=CH-, en las que X es O, NH, N=, o NR₇, y en el que R₇ es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de R⁴-R⁷ pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₈)N(R₈)₂ y N(R₈)₂, en los que R₈ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto formador de imagen, Im, se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, o ¹¹¹In, y puede estar presente en W-Z o R-R₇.

Estructura Beta y Ejemplos:



Estructura beta



A = ausente

n = 0

Y = -CH=CH-

Z = NR₇

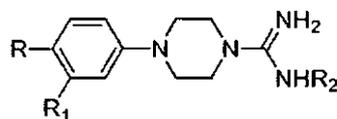
Q = ausente

Im = ¹⁸F

Los radiotrazadores a base de PET se pueden describir como se ilustran en la Estructura Beta y los Ejemplos no limitantes anteriores. En la Estructura Beta, n = 0, 1, 2, 3 y A = O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄, e Im. Los sustituyentes W y X se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo, y heteroarilo. Y y Z se pueden seleccionar del grupo que consiste en CH, CH₂, O, N, NR₇, y CH=CH. El grupo formador de puentes Q está ausente, o se selecciona del grupo que consiste en CH, CR₄, CH₂, N, NR₄, NH, S, y O. R₄, R₅, y R₆ son H, sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, dos cualquiera de R₄, R₅, o R₆ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo que consiste en -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH-, y -X-CH=CH-, en las que X es O, NH, N=, o NR₇, y en el que R₇ es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de R₄-R₇ pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂,

$C(=NH)NH_2$, $C(=NR_8)N(R_8)_2$ y $N(R_8)_2$, en los que R_8 puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto formador de imagen, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , o ^{111}In , y puede estar presente en W-Z o R-R₇.

Estructura Chi:

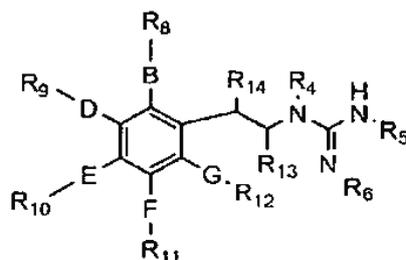


5

Los radiotrazadores a base de PET se pueden describir como se ilustran en la Estructura Chi anterior. R a R₂ de la Estructura Chi se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. Im es un resto formador de imagen, y se selecciona del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , y ^{131}I . R₃ puede ser un H, sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo o heteroarilo de R-R₃ pueden estar sustituidos con grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₄, CON(R₄)₂, SR₄, OR₄, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₄)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₄)N(R₄)₂ y N(R₄)₂, en los que R₄ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

10

Estructura Delta:



Estructura delta

15

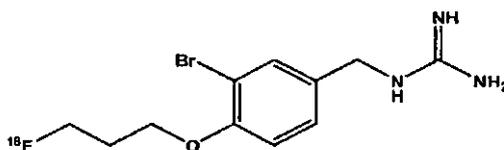
Los radiotrazadores a base de PET pueden tener la estructura como se ilustra en la Estructura Delta anterior, en la que los grupos enlazantes B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo de (C₁-C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, y alcoxialquilo. R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. R₃, R₄, R₅, y R₆ se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi, y ariloxi. En una realización alternativa, dos cualquiera de R₄, R₅, R₆, R₁₃, o R₁₄ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo que consiste en un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH-, y -XCH=CH-, en la que X es O, NH, N=, o NR₇, y en el que R₇ es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Como alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de R₃-R₇ pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₅, CON(R₁₅)₂, SR₁₅, OR₁₅, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₅)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₅)N(R₁₅)₂ y N(R₁₅)₂, en los que R₁₅ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto formador de imagen, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , y ^{111}In , y puede estar presente en W-Z o R₄-R₇. Y, con la condición de que en el caso en el que uno cualquiera de R₈-R₁₂ sea igual a Im, el grupo enlazante B, D, E, F o G, que une el resto formador de imagen al anillo fenílico, contiene al menos un átomo.

20

25

30

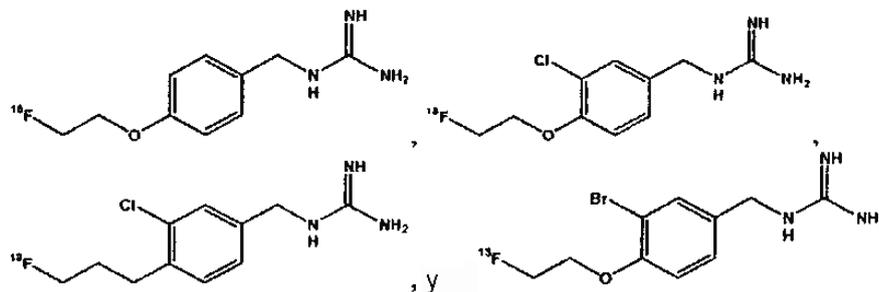
Estructura Epsilon:



La realización preferida de la presente invención es el radiotrazador a base de PET hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina, como se ilustra en la Estructura Epsilon anterior. La Estructura Epsilon puede derivar de la Estructura Alfa, en la que R₁, R₃, X y W son hidrógeno, n es cero, R es guanidina (NHC(=NH)NH₂), Y es bromo y Z es OCH₂CH₂CH₂ ^{18}F .

35

Los compuestos de referencia incluyen los siguientes:



Una realización adicional incluye un método para formar imágenes de la inervación cardíaca, que comprende las etapas de: administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención expuesto aquí anteriormente; detectar la radiación gamma emitida por dicho compuesto; y formar una imagen a partir de ello. El método utiliza barrido de perfusión mediante PET o técnicas de formación de imágenes mediante SPECT disponibles para el experto, u otros métodos que se pueden emplear.

También se proporciona una composición útil en la formación de imágenes médicas, que comprende el compuesto de la presente invención expuesto aquí anteriormente, junto con uno o más excipientes.

Los compuestos descritos aquí anteriormente se pueden sintetizar mediante métodos disponibles por el experto, que son en parte ejemplificados adicionalmente por los ejemplos a continuación.

EJEMPLOS

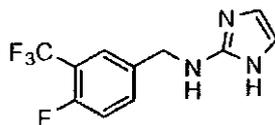
Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar e ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la presente invención y ejemplos de referencia.

Experimental general. Los espectros de RMN ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 600 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a partir de tetrametilsilano, resultando la resonancia de disolvente residual a partir de la deuteración incompleta como patrón interno (CDCl_3 : δ 7,25 ppm, CD_3CN : δ 1,94 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 2,50 ppm). Los datos se dan según lo siguiente: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quin = quintete, b o br = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento, e integración. Los espectros de RMN ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 150 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 75 MHz con desacoplamiento protónico completo. Los desplazamientos químicos se dan en ppm a partir de tetrametilsilano, con el disolvente como la referencia interna (CDCl_3 : δ 77,0 ppm, CD_3CN : δ 118,1 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 39,5 ppm). Los espectros de RMN ^{19}F se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 565 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con respecto a un patrón externo (CCl_3F ; δ = 0,00 ppm). La espectrometría de masas de baja resolución se llevó a cabo en un Agilent Technologies 1100 Serie LC/MS ESI-MS (modo positivo). La espectrometría de masas de alta resolución se llevó a cabo en un Ionspec Ultima FTMS; ESI-MS (modo positivo), o en un Agilent MSD-TOF; ESI-MS (modo positivo). Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de puntos de fusión Thomas-Hoover, y están sin corregir.

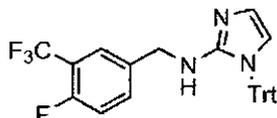
Excepto que se señale de otro modo, todas las reacciones se llevaron a cabo en una atmósfera inerte de nitrógeno seco. Las temperaturas indicadas se refieren a aquellas del baño de reacción, mientras que la temperatura ambiente del laboratorio se señala como 22°C. La dimetilformamida anhidra (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (MeCN), piridina, trietilamina (TEA), y diisopropiletamina (DIEA) se obtuvieron de Aldrich en botellas SureSeal®. El etanol absoluto se obtuvo de Quantum Chemical Corp. El gel de sílice Merck, grado 9385, malla 230-400, 60 Å se usó para la cromatografía ultrarrápida. El acetato de etilo (EtOAc), cloroformo (CHCl_3), metanol (MeOH), acetonitrilo de grado HPLC (MeCN), diclorometano (DCM), éter etílico, acetona, hidróxido de sodio (NaOH), y ácido clorhídrico (HCl) se obtuvieron de Baker. La 1-tritil-1H-imidazol-2-amina se preparó según un procedimiento publicado (patente U.S. 6.130.231). El 1-bromo-2-fluoroetano se adquirió de Alfa Aesar. El 3-metoxi-4-fluorobenzonitrilo se adquirió de TCI. Las membranas de células MDCK que expresan el transportador de norepinefrina humano, y la [^3H]desipramina se adquirieron de PerkinElmer. [^{18}F]NaF se obtuvo de PETNET Pharmaceutical Services (Cummings Park, Woburn, MA) en un cartucho de resina de intercambio aniónico MP1 (BioRad). Otros reactivos se obtuvieron de Lancaster Synthesis, Inc., Sigma-Aldrich Chemical Co, o Fluka Chemical Corp.

Ejemplo 1 de referencia

Síntesis de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)-1H-imidazol-2-amina



Parte A - Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-2-amina



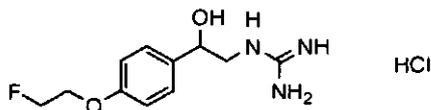
5 Una disolución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (227 mg, 1,18 mmoles) y 1-tritil-1H-imidazol-2-amina (462,3 mg, 1,42 mmoles) en tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 6 h mientras se usaba un aparato Dean-Stark para eliminar el agua. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,00 g, 4,70 mmoles), y se agitó toda la noche. La reacción se paralizó mediante adición de agua (150 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 40:60) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (266 mg, 45%). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,38-7,30 (m, 9H), 7,24-7,14 (m, 6H), 7,14-6,93 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,69 (d, *J* = 253,5), 149,54, 141,52, 135,56, 132,82 (d, *J* = 8,2 Hz), 129,93, 128,16, 128,07, 125,86, 122,44, 118,19-117,60 (m), 117,30, 116,48 (d, *J* = 20,25 Hz), 73,91, 46,54. MS (ESI): 243,2 (carbocatión Trt, 100).

15 Parte B - Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1H-imidazol-2-amina

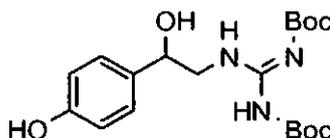
Una disolución del producto procedente de la Parte A (150 mg, 0,30 mmoles) en triisopropilsilano/TFA 5:95 (2,0 ml) se calentó a 60°C durante 2 h, y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con Na₂CO₃ al 5% (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/DCM, 10/90 → 15/85) para producir el compuesto del título como un aceite gris claro (49,7 mg, 64%). RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,31 (bs, 3H), 4,41 (s, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 159,21 (d, *J* = 254,4), 149,86, 135,27, 132,82 (d, *J* = 8,2 Hz), 126,04 (d, *J* = 3,9 Hz), 122,69 (q, *J* = 270,8 Hz), 119,02-118,36 (m), 117,55, 117,35 (d, *J* = 20,7 Hz), 46,99; RMN ¹⁹F (CDCl₃, 565 MHz): δ -61,39 (d, *J* = 12,4 Hz), -116,39 (t, *J* = 6,2 Hz). MS (ESI): 260,2 (M + H, 100); HRMS calculado para C₁₁H₁₀F₄N₃ (M + H): 260,0805; Encontrado: 260,0807.

25 Ejemplo 2 de referencia

Síntesis de cloruro de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-hidroxi)etil)-2,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidinio



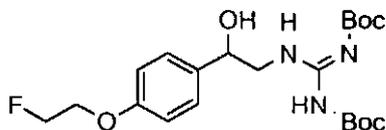
Parte A - Preparación de 1-(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etil)-2,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina



30 Una disolución de hidrocloreto de (+/-)-octopamina (500 mg, 2,89 mmoles) y *N,N*-bis(Boc)-1H-pirazol-1-carboxamida (1,13 g, 3,60 mmoles) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml). La disolución se lavó con KHSO₄ 1 N (2 x 30 ml) y Na₂CO₃ al 5% (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró, y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano 30/70 → 50/50) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (836 mg, 73%). RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ 11,45 (bs, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (bs, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H); RMN ¹³C (CDCl₃, 150 MHz): δ 162,86,

157,52, 156,04, 153,19, 133,52, 127,34, 115,65, 83,83, 80,07, 73,95, 49,49, 28,41, 28,26. MS (ESI): 396,4 (M + H, 100), 340,3 (M + H - tBu, 15).

Parte B – Preparación de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-hidroxiethyl)-2,3-bis(terc-butoxicarbonil)guanidina



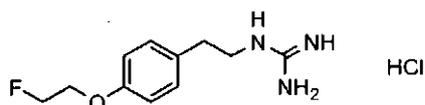
5 Una mezcla del producto procedente de la Parte A (311 mg, 0,79 mmoles), K_2CO_3 (163 mg, 1,18 mmoles), KI (1,2 mg, 0,0070 mmoles), y 2-bromofluoroetano (59 μ l, 0,79 mmoles) en DMSO (2,0 ml) se agitó a 50°C durante 3 h, seguido de temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo bruto se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (177 mg, 51%). RMN 1H (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 11,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 1,51 (s, 18H); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 162,91, 158,21, 157,73, 153,21, 135,18, 127,42, 114,85, 83,81, 82,13 (d, J = 169,5 Hz), 79,96, 74,26, 67,42 (d, J = 20,2 Hz), 49,82, 28,44, 28,25. MS (ESI): 464,1 (M + Na, 6), 442,1 (M + H, 100), 386,1 (M + H - tBu, 8).

15 Parte C - Preparación de cloruro de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-hidroxiethyl)guanidinio

El producto procedente de la Parte B (15,0 mg, 0,034 mmoles) se disolvió en una disolución de dioxano (1,0 ml) y HCl acuoso al 37% (4,0 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se concentró, y el residuo resultante se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C 18(2) (250 x 21,2 mm, 10 μ , 100 Å) usando un gradiente a razón de 0,72%/min. de 0-18% de ACN que contiene 0,1% de ácido fórmico a un caudal de 20 ml/min. Las fracciones puras se liofilizaron para dar una sal higroscópica de formiato. Este material se volvió a liofilizar en HCl 0,5 N para dar el compuesto del título como un sólido incoloro seco (4,5 mg, 48%). RMN 1H (CD_3CN/D_2O 1:1, 600 MHz): δ 7,31-7,27 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,74-4,73 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3CN/D_2O 1:1, 150 MHz): δ 159,01, 158,42, 134,89, 128,56, 115,70, 83,62 (d, J = 164,4 Hz), 72,24, 68,44 (d, J = 18,9 Hz), 49,31. MS (ESI): 224,3 (M + H - H_2O , 100); HRMS calculado para $C_{11}H_{17}FN_3O_2$ (M + H): 242,1299; Encontrado: 242,1297.

Ejemplo 3 de referencia

Síntesis de cloruro de 1-(4-(2-fluoroetoxi)fenetil)guanidinio

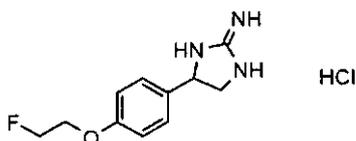


30 El producto del Ejemplo 2, Parte B (88,4 mg, 0,20 mmoles) se disolvió en una disolución de TFA (1,9 ml), triisopropilsilano (0,05 ml), y agua (0,05 ml). La disolución de la reacción se calentó a 55°C durante 10 min. y se concentró. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC usando el procedimiento del Ejemplo 2, Parte B. La fracción del producto se liofilizó produciendo un sólido higroscópico.

35 La relifilización en HCl 0,5 N dio el compuesto del título como un sólido incoloro seco (12,4 mg, 24%). RMN 1H (CD_3CN/D_2O 1:1, 600 MHz): δ 7,18-7,14 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H); RMN ^{13}C (CD_3CN/D_2O 1:1, 150 MHz): δ 158,08, 157,75, 132,00, 131,09, 115,82, 83,65 (d, J = 164,6 Hz), 68,44 (d, J = 18,8 Hz), 43,57, 34,36. HRMS calculado para $C_{11}H_{17}FN_3O$ (M + H): 226,1350; Encontrado: 226,1352.

Ejemplo 4 de referencia

Síntesis de cloruro de 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazolidin-2-iminio

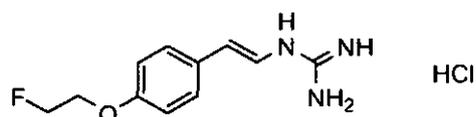


40

La síntesis del producto del Ejemplo 3 también produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (14,2 mg, 27%). RMN ¹H (CD₃CN/D₂O 1:1, 600 MHz): δ 7,29-7,26 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 2H), 5,03 (dd, *J* = 7,8, 9,6 Hz, 1H), 4,78-4,66 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,00 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 7,2, 9,6 Hz, 1H); RMN ¹³C (CD₃CN/D₂O 1:1, 150 MHz): δ 160,52, 159,38, 133,73, 128,78, 116,04, 83,59 (d, *J* = 164,7 Hz), 68,47 (d, *J* = 18,8 Hz), 58,84, 52,07. HRMS calculado para C₁₁H₁₅FN₃O (M + H): 224,1194; Encontrado: 224,1197.

Ejemplo 5 de referencia

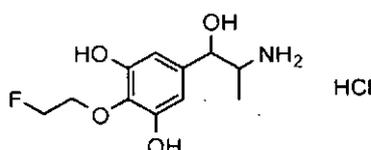
Síntesis de cloruro de (*E*)-1-(4-(2-fluoroetoxi)estiril)guanidinio



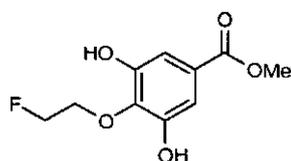
La síntesis del producto del Ejemplo 3 también produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (1,2 mg, 2,5%). RMN ¹H (CD₃CN/D₂O 1:1, 600 MHz): δ 7,34-7,28 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,23 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 2H); RMN ¹³C (CD₃CN/D₂O 1:1, 150 MHz): δ 158,70, 155,21, 129,52, 128,20, 120,92, 117,08, 116,04, 83,58 (d, *J* = 164,4 Hz), 68,46 (d, *J* = 18,9 Hz). MS (ESI): 224,3 (M + H, 100).

Ejemplo 6 de referencia

Síntesis de hidrocloreto de 5-(2-amino-1-hidroxipropil)-2-(2-fluoroetoxi)benceno-1,3-diol

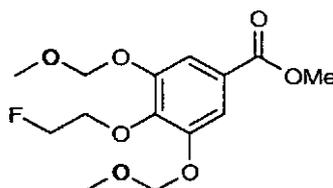


Parte A - Preparación de 4-(2-fluoroetoxi)-3,5-dihidroxibenzoato de metilo



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 3,4,5-trihidroxibenzoato de metilo (7,00 g, 88,0 mmoles) seguido de 25 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (7,88 g, 57,0 mmoles), yoduro de potasio (31,6 mg, 0,19 mmoles) y 1-bromo-2-fluoroetano (5,79 g, 45,6 mmoles), seguido de 25 ml más de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después de lo cual se diluyó añadiendo agua (100 ml). La mezcla se vertió en un embudo de separación y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). La capa orgánica se lavó entonces con agua (4 x 120 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró entonces para obtener un aceite. El aceite bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/éter 39:1) para obtener 1,9 g (22%) del compuesto del título (*R_f* ~0,17 en DCM/éter 19:1). RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,7 (t de d, 2H, *J* = 48, 1,2 Hz), 4,37 (t de d, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz), 3,87 (s, 3H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 166,8, 149, 136,8, 126,4, 109,8, 82,16 (d, *J* = 334 Hz), 72,6 (d, *J* = 37,5), 52,3. MS (ESI): 231,4 (M + H, 100); HRMS: Calculado para C₁₀H₁₁FO₅ (M + H): 231,06633; Encontrado: 231,0664.

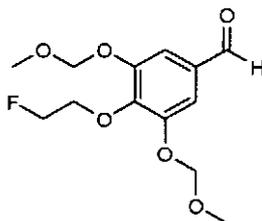
Parte B - Preparación de 4-(2-fluoroetoxi)-3,5-bis(metoximetiloxi)benzoato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama, equipado con un condensador a reflujo, se cargó con yoduro de sodio (3,00 g, 20 mmoles) y se le añadió 1,2-dimetoxietano (20 ml). Se añadió entonces gota a gota a

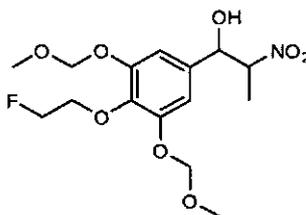
esta mezcla cloruro de metoximetilo (2,09 g, 1,97 ml, 26,0 mmoles). Se formó un precipitado incoloro. Esta mezcla se agitó durante 5 min., después de lo cual se le añadió el producto procedente de la Parte A (1,5 g, 6,51 mmoles) disuelto en dimetoxietano (20 ml). Se añadió diisopropiletilamina (3,36 g, 4,53 ml, 26,04 mmoles) a la mezcla anterior, y el matraz se sumergió en un baño de aceite a 80°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 h, después de lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración de la capa orgánica a vacío dio un aceite rojo pálido que se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/éter 4:1 hasta 7:3) para obtener 0,9 g (44%) del producto como un aceite viscoso. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (s, 2H), 5,25 (s, 4H), 4,7 (t de d, 2H, J = 49, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, J = 24, 1,2 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,5 (s, 6H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 166,3, 150,6, 142,9, 125,8, 112,1, 95,4, 82,61 (d, J = 339 Hz), 72,3 (d, J = 40,5 Hz), 56,4, 52,2. HRMS: Calculado para C₁₄H₁₉FO₇ (M + H): 319,1187; Encontrado: 319,1185.

Parte C - Preparación de 4-(2-fluoroetoxi)-3,5-bis(metoximetiloxi)-benzaldehído



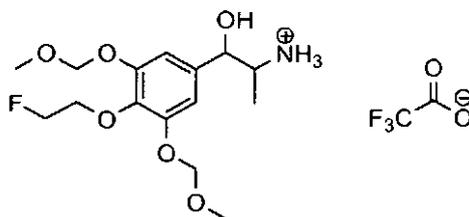
A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama se añadió una disolución de Red-Al (3,29 ml; disolución al 65% en peso en tolueno). Se añadió tolueno (10 ml) al matraz, y la disolución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota morfina (1,01 g, 1,01 ml, 11,6 mmoles) para mantener bajo control el desprendimiento del gas. Tras completar la adición, la mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento del gas (~15-20 min.). Esta disolución se añadió a una disolución del producto de la Parte B (0,6 g, 1,88 mmoles) en tolueno (20 ml) a -50°C vía una cánula. Se formó un precipitado en el matraz. La mezcla se dejó calentar hasta -30°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadió gota a gota agua (15 ml) al matraz para parar la reacción, y la disolución se extrajo con éter (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a vacío dio un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/éter 3:2 hasta 1:1) para obtener 420 mg (77%) del compuesto del título como un aceite. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 9,8 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,24 (s, 4H), 4,7 (t de d, 2H, J = 49, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, J = 24, 1,2 Hz), 3,51 (s, 6H). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 190,7, 151,4, 144,2, 132,3, 111,9, 104,2, 95,5, 82,61 (d, J = 169 Hz), 72,3 (d, J = 20,1 Hz), 56,4. HRMS: Calculado para C₁₃H₁₇FO₆ (M + H): 218,1081; Encontrado: 289,1082.

Parte D - Preparación de 1-(4-(2-fluoroetoxi)-3,5-bis(metoximetoxi)-fenil)-2-nitropropan-1-ol



Un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se cargó con producto procedente de la Parte C (270 mg, 0,93 mmoles) y se le añadió nitroetano (5 ml), y la disolución se enfrió hasta 0°C. A la mezcla anterior se añadió tetrametilguanidina (4 gotas según se mide mediante una pipeta Pasteur), y los contenidos se agitaron durante 90 min. La mezcla se vertió en un embudo de separación que contiene agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a vacío dio un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (hexanos/éter 3:2) para obtener 130 mg (18%) del compuesto del título como un aceite en una mezcla 3:1 (A:B) de diastereómeros. El protón OH en el par B y ambos protones CHNO₂ en el par A se solaparon fuertemente con otras señales, provocando ambigüedad, y por tanto no se citan. Par A: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 2H), 5,2 (s, 4H), 4,92 (d de d, 1H, J = 4,2, 9 Hz), 4,7 (d de t, 2H, J = 49, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, J = 24, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 2,5 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 1,35 (d, 3H, J = 6,6 Hz). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 151,4, 139,4, 134,3, 109,6, 95,6, 88,2, 82,64 (d, J = 169 Hz), 76, 73,5, 72,3 (d, J = 21 Hz), 56,3, 15,3. Par B: RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 4H), 5,2 (s, 8H), 4,7 (d de t, 2H, J = 49, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, J = 24, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 2,6 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,5 (d, 3H, J = 7,2 Hz). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 151,2, 138,9, 134,6, 108,8, 95,6, 87,2, 82,64 (d, J = 169 Hz), 76, 73,5, 72,3 (d, J = 21 Hz), 56,3, 12,2. HRMS: Calculado para C₁₅H₂₂FNO₈ (M + Na): 386,1221; Encontrado: 386,1220.

Parte E - Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-(2-fluoroetoxi)-3,5-bis(metoximetoxi)fenil)-1-hidroxiopropan-2-amino



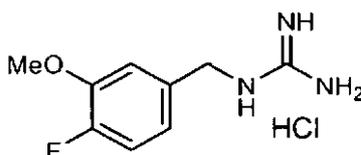
El producto de la Parte D (53 mg, 0,145 mmoles) se cargó a un matraz de 10 ml secado a la llama, seguido de metanol (1 ml). El matraz se vació dos veces, seguido de purgado con nitrógeno. Se añadió en un lote Pd-C (10 mg, 10% en peso), y el matraz se equipó con un balón de hidrógeno. Tras agitar durante una hora, se añadió a la reacción formiato de amonio (91 mg, 1,45 mmoles) seguido de metanol (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y se concentró *a vacío* para obtener un sólido incoloro. Este sólido bruto se disolvió en agua, y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C 18(2) 10 μ , 21,2 x 250 mm; gradiente: 0-90% de B durante 30 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1 % de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 10 mg (20%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla diastereómera indistinguible mediante RMN. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD): δ 6,9 (s, 2H), 5,2 (s, 4H), 4,7 (d de t, 2H, $J = 49$, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 3,35 (m, 1H), 1,0 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, CD_3OD): δ 152,5, 140,6, 138,2, 110,8, 96,9, 84,1 (d, $J = 167$ Hz), 76, 73,8 (d, $J = 21$ Hz), 56,8, 54,6, 15,8. HRMS: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FNO}_6$ (M + H): 334,1660; Encontrado: 336,1662.

Parte F - Preparación de hidrocloreto de 5-(2-amino-1-hidroxiopropil)-2-(2-fluoroetoxi)-benceno-1,3-diol

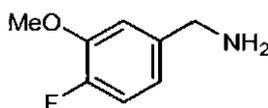
A un matraz de 5 ml secado a la llama se añadió producto procedente de la Parte E (6 mg, 0,018 mmoles) seguido de metanol (1 ml). A esta disolución se añadieron 2-3 gotas de HCl concentrado, y la disolución se calentó a reflujo durante 30 min. Todo el disolvente se eliminó *a vacío* para obtener 3 mg (68%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla de diastereómeros indistinguible mediante RMN. RMN ^1H (600 MHz, CD_3OD): δ 6,49 (s, 2H), 4,7 (d de t, 2H, $J = 49$, 1,2 Hz), 4,31 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,25 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,45 (m, 1H), 1,5 (m, 3H). HRMS: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ (M + H): 246,1136; Encontrado: 246,1134.

Ejemplo 7 de referencia

Síntesis de cloruro de 3-metoxi-4-fluorobencilguanidinio

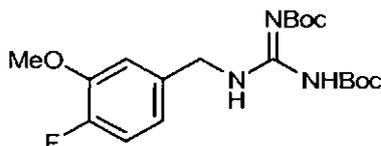


Parte A - Preparación de 3-metoxi-4-fluorobencilamina



Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama se cargó con hidruro de litio y aluminio (0,63 g, 16,6 mmoles) y se le añadió tetrahidrofurano (25 ml). La disolución se enfrió hasta 0°C , y se añadió en una porción 3-metoxi-4-fluorobenzonitrilo (1,0 g, 6,62 mmoles). El baño de hielo se eliminó después de una hora, y la mezcla resultante se agitó durante 16 h, después de lo cual se enfrió hasta 0°C y se paralizó añadiendo 0,63 ml de agua, 0,63 ml de NaOH al 15% y 1,89 ml de agua, gota a gota y en sucesión. La mezcla se agitó durante 20 min., y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío* para obtener 890 mg (86%) del compuesto del título como un aceite. La RMN indicó que no se requería purificación posterior. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,1 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,7 (s, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 150,0 (d, $J = 240$ Hz), 146,6 (d, $J = 10,5$ Hz), 141,1 (d, $J = 3,75$ Hz), 118,75 (d, $J = 6,75$ Hz), 115,1 (d, $J = 18$ Hz), 112,5, 55,75, 45,2. HRMS: Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FNO}$ (M + H): 156,0819; Encontrado: 156,0818.

Parte B - Preparación de 3-metoxi-4-fluorobencil-bis(terc-butoxicarbonil)-guanidina



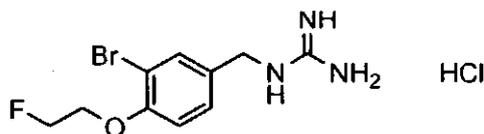
A un matraz secado a la llama de 10 ml se añadió el producto de la Parte A (0,1 g, 0,644 mmoles) y se disolvió en MeCN. Se añadió *N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamida (0,2 g, 0,64 mmoles) a la disolución anterior, y se agitó durante 30 min., después de lo cual se concentró a *vacío* para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano) para obtener 0,22 g (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,46 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, *J* = 5,4 Hz), 7,22 (d de d, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,15 (d de t, 1H, *J* = 8,4, 3 Hz), 6,85 (m, 1H), 4,45 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 3,82 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (s, 9H). RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162,8, 155,1, 151,8, 149,8, 146,7 (d, *J* = 10,6 Hz), 134,9, 119,5, 115,4 (d, *J* = 18 Hz), 113,7, 82,8, 78,1, 55,7, 43,1, 27,8, 27,5. HRMS: Calculado para C₁₉H₂₈FN₃O₅ (M + H): 398,2085; Encontrado: 398,2084.

Parte C - Preparación de cloruro de 3-metoxi-4-fluorobencilguanidinio

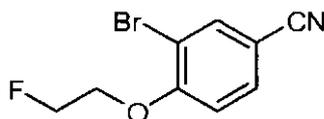
El producto de la Parte B (0,06 g, 0,151 mmoles) se cargó a un matraz de 5 ml secado a la llama, y se le añadió dioxano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) a la mezcla, y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a *vacío*, se volvió a disolver en 2 ml de una mezcla de MeCN/agua (1:1), y se liofilizó para obtener 35 mg (100%) del producto como la sal de hidrocioruro. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,2 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,34 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,84 (s, 3H). RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157, 152,4, 149,1, 147 (d, *J* = 10,5 Hz), 133,9, 119,4 (d, *J* = 6,75 Hz), 115,7 (d, *J* = 18 Hz), 113,2, 55,9, 43,5. HRMS: Calculado para C₉H₁₂FN₃O (M + H): 198,1037; Encontrado: 198,1037.

Ejemplo 8 de referencia

Síntesis de cloruro de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)bencilguanidinio

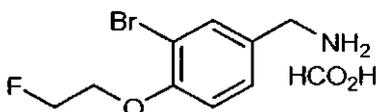


Parte A - Preparación de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)benzonitrilo



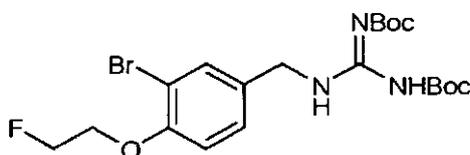
A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama se añadió 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g, 5,05 mmoles), seguido de 5 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron yoduro de potasio (4,2 mg, 0,025 mmoles) y carbonato de potasio (1,05 g, 7,58 mmoles). El matraz se sumergió en un baño de aceite a 85°C, y se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (0,769 g, 0,45 ml, 6,06 mmoles). La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, después de lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó entonces con agua (3 x 20 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtró y se concentró a *vacío* para obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano. Se obtuvo producto (1,13 g, 92 %) como un sólido incoloro. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,57 (d de d, 1H, *J* = 8,4, 1,8 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,8 (t de d, 2H, *J* = 49, 1,2 Hz), 4,35 (t de d, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz). RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 158,5, 136,9, 132,9, 117,5, 113, 106, 81,5 (d, *J* = 171 Hz), 68,5 (d, *J* = 21 Hz). HRMS: Calculado para C₉H₇BrFNO (M + H): 243,9767; Encontrado: 243,9767.

Parte B - Preparación de formiato de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)bencilamonio



Se secó $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (180 mg, 0,758 mmoles) en un horno de vacío a 150°C durante 16 h para obtener NiCl_2 anhidro. Este NiCl_2 seco se cargó entonces a un matraz de fondo redondo de dos bocas de 15 ml secado a la llama equipado con un condensador a reflujo. Se añadió etanol anhidro (2 ml) al matraz, seguido del producto procedente de la Parte A (184 mg, 0,758 mmoles), seguido de borohidruro de sodio (86 mg, 2,27 mmoles). Se observó desprendimiento de gas cuando se añadió borohidruro de sodio. Después de 90 min., se añadió borohidruro de sodio adicional (43 mg, 1,14 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de $0,2 \mu$, se diluyó con agua (2,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto bruto obtenido tras la concentración de la capa orgánica *a vacío* se sometió a purificación vía HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10μ , $21,2 \times 250$ mm; fase móvil A = 0,1% de ácido fórmico en agua y B = 0,1% de ácido fórmico en 90% de agua a 20 ml/min.) para obtener 38 mg (20%) del producto como la sal de formiato. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,4 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,8 (d de t, 2H, $J = 48$, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,7 (m, 2H). HRMS: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFO}$ (M + H - NH_3): 230,9820; Encontrado: 230,9821.

Parte C - Preparación de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)encil-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidina



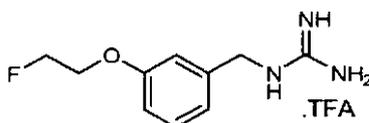
A un matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama se cargó el producto de la Parte B (30 mg, 0,102 mmoles) y se disolvió en MeCN (1,5 ml). Después se le añadió diisopropiletilamina (26,4 mg, 0,204 mmoles), seguido de N,N-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (31,7 mg, 0,102 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después de lo cual se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente. El producto (29 mg, 58%) se obtuvo como un sólido pegajoso. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,4 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, $J = 6$, 5,4 Hz), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d de d, 1H, $J = 8,4$, 1,8 Hz), 7,1 (d, 1H), 4,75 (d de t, 2H, $J = 48$, 5,4, 1,2 Hz), 4,45 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4,3 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 9H). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 162,8, 155,1, 153,5, 151,1, 132,3, 128,1, 113,9, 110,7, 82,8, 81,88 (d, $J = 166$ Hz), 78,1, 68,25 (d, $J = 3,9$ Hz), 42,3, 27,8, 27,5. HRMS: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrFN}_3\text{O}_5$ (M + H): 490,1347; Encontrado: 490,1349.

Parte D - Preparación de cloruro de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)encilguanidinio

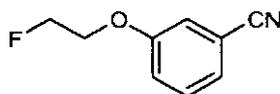
El producto de la Parte C (23 mg, 0,046 mmoles) se cargó a un matraz de fondo redondo de 10 ml secado a la llama y se disolvió en dioxano (1,0 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml), y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *a vacío*, se volvió a disolver en 2 ml de MeCN/agua (1:1), y se liofilizó para obtener 15 mg (88%) del producto como la sal de hidrocloreto. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,12 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,29 (d de d, 1H, $J = 8,7$, 2,4 Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,75 (t de d, 2H, $J = 47,4$, 4,2 Hz), 4,32 (t de d, $J = 30$, 3,6 Hz), 4,31 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 158,8, 153,7, 131,9, 131,3, 127,9, 113,9, 110,9, 81,8 (d, $J = 166$ Hz), 68,3 (d, $J = 18,9$ Hz), 42,6. HRMS: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{O}$ (M + H): 290,0298; Encontrado: 290,0298.

Ejemplo 9 de referencia

Síntesis de trifluoroacetato de 3-(2-fluoroetoxi)encilguanidinio



Parte A - Preparación de 3-(2-fluoroetoxi)benzonitrilo

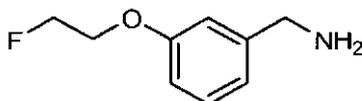


A un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama se añadió 3-cianofenol (1,0 g, 8,39 mmoles) seguido de 10 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron yoduro de potasio (7,0 mg, 0,042 mmoles) y carbonato de potasio (1,74 g, 12,6 mmoles). El matraz se sumergió en un baño de aceite a 85°C , y se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (1,17 g, 0,686

ml, 9,23 mmoles). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min., se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró, y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó entonces con agua (5 x 20 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtró y se concentró *a vacío* para obtener 1,31 g (94%) de un aceite como el producto. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,75 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 46,8 Hz), 4,22 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 27,6 Hz). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 158,4, 130,4, 125, 119,8, 117,9, 117,5, 113,3, 81 (d, *J* = 171 Hz), 67,4 (d, *J* = 10,1 Hz).

5

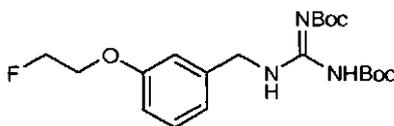
Parte B - Preparación de 3-(2-fluoroetoxi)bencilamina



10 Se cargó hidruro de litio y aluminio (0,67 g, 17,9 mmoles) a un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama, y el matraz se enfrió hasta 0°C. Se añadió tetrahidrofurano (14 ml) al matraz, seguido del producto de la Parte A (1,18 g, 7,14 mmoles). El baño de hielo se retiró, y la mezcla se agitó durante 1,5 h, se enfrió hasta 0°C, y se paralizó añadiendo agua (0,68 ml) y NaOH al 15% (0,68 ml), seguido de una adición de agua (2,04 ml). Esta mezcla se agitó durante 20 min., se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar 1,22 g (100%) del producto como un aceite. Este aceite fue puro mediante RMN. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 4,75 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 47 Hz), 4,25 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 28 Hz), 3,8 (s, 2H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 158,6, 145,1, 129,5, 119,9, 113,3, 112,8, 81,9 (d, *J* = 169 Hz), 67 (d, *J* = 21 Hz), 46,3.

15

Parte C - Preparación de 3-(2-fluoroetoxi)bencil-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidina



20 Un matraz de fondo redondo de 15 ml se secó mediante llama y se cargó con el producto de la Parte B (0,1 g, 0,59 mmoles), y se disolvió en MeCN (3,5 ml). Se añadió *N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (0,183 g, 0,591 mmoles), la disolución se agitó durante 90 min., y se concentró *a vacío* hasta un aceite. Este aceite bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar 199 mg (92%) del producto como un aceite. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 11,5 (br t, 1H), 8,4 (br t, 1H), 7,24 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 6,88 (d, 2H, *J* = 9 Hz), 4,73 (t de d, 2H, *J* = 6, 48 Hz), 4,54 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,2 (t de d, 2H, *J* = 3, 27 Hz), 1,5 (s, 9H), 1,46 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 163,6, 157,9, 155,9, 153,1, 130, 129,2, 114,9, 83,1, 81,1 (d, *J* = 169 Hz), 79,3, 67,1 (d, *J* = 20 Hz), 44,4, 28,3, 28.

25

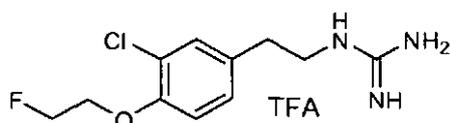
Parte D - Preparación de trifluoroacetato de 3-(2-fluoroetoxi)bencilguanidinio

30 El producto de la Parte C (95 mg, 0,231 mmoles) se cargó a un matraz de 15 ml secado a la llama y se disolvió en dioxano (0,5 ml). Se añadió una disolución de HCl 4M en dioxano (2,5 ml) seguido de ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, y se concentró *a vacío* para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ, 21,2 x 250 mm; gradiente: 0% de B durante 5 min., después 0-30% de B durante 20 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1 % de TFA en 90% de agua) para obtener 34 mg (52%) del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃ + 3 gotas de DMSO-*d*₆): δ 8,0 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7,1 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,85 (m, 2H), 6,76 (1H, d de d, *J* = 8,4, 1,8 Hz), 4,67 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 47,4 Hz), 4,31 (d, 2H, *J* = 6 Hz), 4,16 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 28,8 Hz). HRMS: Calculado para C₁₀H₁₄FN₃O (M + H): 212,1193; Encontrado: 212,1191.

35

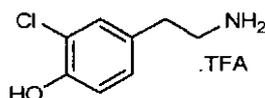
Ejemplo 10 de referencia

Síntesis de trifluoroacetato de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenetilguanidinio



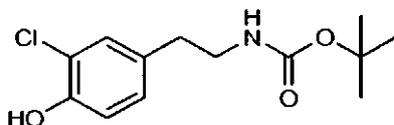
40

Parte A - Preparación de trifluoroacetato de 3-cloro-4-hidroxifenetilamonio



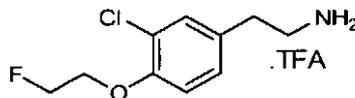
5 A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió hidrocloreto de 3-cloro-4-metoxifenetilamina, y se disolvió en ácido bromhídrico (6,8 ml). La disolución se calentó hasta 110°C durante 5 h, después de lo cual se concentró y se disolvió en agua (5 ml). La disolución acuosa se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 x 250 mm; gradiente: 0% de B durante 10 min., después 0-30% de B durante 30 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 289 mg (51%) del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,1 (s, 1H), 7,8 (br, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz).

Parte B - Preparación de N-(*terc*-butoxicarbonil)-3-cloro-4-hidroxifenetilamina



10 A un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se añadió el producto de la Parte A (97 mg, 0,34 mmoles), seguido de una mezcla de dimetilformamida y diclorometano (4 ml; 1:1) para disolverlo. Después se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (87,9 mg, 0,118 ml, 0,68 mmoles) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (89 mg, 0,408 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el aceite bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice en diclorometano para dar 72 mg (78%) del producto. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,86 (m, 1H), 6,79 (br t, 1H), 3,075 (q, 2H, *J* = 6,6 Hz), 2,57 (t, 2H, *J* = 7,2 Hz), 1,35 (s, 9H).

Parte C - Preparación de trifluoroacetato de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenetilamonio



20 Se colocó hidróxido de sodio en polvo (14,2 mg, 0,356 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 15 ml. Se añadió el producto de la Parte B (69 mg, 0,254 mmoles) seguido de dimetilsulfóxido (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 min., después de lo cual se añadió 1-*p*-tosiloxi-2-fluoroetano (preparado según la referencia bibliográfica: J. Med. Chem. 1980, 23, 985-990), y el matraz se sumergió en un baño de aceite precalentado a 75°C. La reacción se agitó durante 60 min., después de lo cual se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 6 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío para dar 120 mg de un aceite. Este aceite se añadió a una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (3,0 ml, 1:1), y la disolución resultante se agitó durante 60 min. a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se sometió a HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 x 250 mm; gradiente: 10-40% de B durante 20 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1 % de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 52 mg (62% durante dos etapas) del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,8 (br, 2H), 7,36 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,19 (d de d, 1H, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,75 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 41,4 Hz), 4,32 (t de d, 2H, *J* = 3,6, 32 Hz), 3,0 (br t, 2H), 2,8 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz). RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 152,3, 130,9, 130,1, 128,5, 121,4, 114,2, 81,9 (d, *J* = 166 Hz), 68,2 (d, *J* = 18,9 Hz). HRMS: Calculado para C₁₀H₁₃FCINO (M + H): 218,0742; Encontrado: 218,0743.

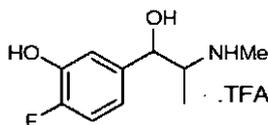
35 Parte D - Preparación de trifluoroacetato de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenetilguanidinio

A un matraz de 5 ml secado a la llama se añadió producto de la Parte C (47 mg, 0,142 mmoles). A esto se añadió MeCN (1,4 ml) y diisopropiletilamina (37 mg, 50 μ l, 0,248 mmoles), seguido de *N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (44 mg, 0,142 mmoles). La disolución se agitó durante 90 min., después de lo cual se concentró a vacío hasta un aceite. Este aceite se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos/DCM (1:1 hasta 1:2). El eluyente se concentró para obtener 64 mg (98%) de un aceite. Este aceite se volvió a disolver en ácido trifluoroacético (1 ml) y se calentó hasta 55°C durante 5 min., después de lo cual se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C 18(2) 10 μ , 21,2 x 250 mm; gradiente: 10-40% de B durante 20 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1 % de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 37 mg (54% para la última etapa) del compuesto del título. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,56 (br t, 1H), 7,38 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,185 (d de d, 1H, *J* = 2,4, 8,4 Hz), 7,15 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,75 (t de d, 2H, *J* = 4,2, 48 Hz), 4,3 (t de d, 2H, *J* = 3,6, 30 Hz), 3,6 (br, 2H), 3,33 (AB q, 2H, *J* = 6,6 Hz), 2,72 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz). RMN ¹³C (150

MHz, DMSO- d_6): δ 156,6, 152,1, 132., 130,2, 128,5, 121,2, 117,9, 114, 81,9 (d, J = 165,9 Hz), 68,21 (d, J = 18,75 Hz), 41,8, 33,1. HRMS: Calculado para $C_{11}H_{15}ClFN_3O$ (M + H): 260,0960; Encontrado: 260,0962.

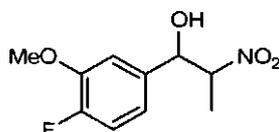
Ejemplo 11 de referencia

Síntesis de trifluoroacetato de 1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-hidroxi-*N*-metilpropan-2-aminio



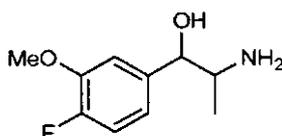
5

Parte A - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol



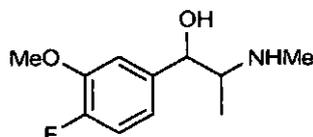
A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama se añadió 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído (367 mg, 2,38 mmoles) y se disolvió en metanol (23 ml). La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C y se le añadió nitroetano (357 mg, 4,76 mmoles) seguido de NaOH 5M (0,476 ml, 2,38 mmoles). La disolución se agitó durante 80 min. a 0°C, después de lo cual se añadió ácido acético (disolución al 2%, 32 ml) y se agitó durante 30 min. adicionales. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió agua (10 ml). La disolución se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente. Se obtuvo producto (391 mg, 72%) como un aceite incoloro en una relación 1,88:1 (A:B) de diastereómeros. Par A: RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,07 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 5,34 (t, 1H, J = 3 Hz), 4,65 (d de q, 1H, J = 3,6, 6,6 Hz), 3,9 (s, 3H), 2,697 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,5 (d, 3H, J = 6,6 Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153,3, 150,1, 147,44 (d, J = 10,8 Hz), 134,1, 117,7 (d, J = 7 Hz), 115,7 (d, J = 18,6 Hz), 110,6, 86,8, 72,8, 55,8, 11,7. Par B: RMN 1H (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,07 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,9 (d de d, 1H, J = 3,6, 9 Hz), 4,72 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,57 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 5,4 Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153,8, 150,5, 147,76 (d, J = 10,8 Hz), 134,1, 119 (d, J = 7 Hz), 115,8 (d, J = 18,6 Hz), 111, 87,7, 75,3, 55,8, 15,9. HRMS: Calculado para $C_{10}H_{12}FNO_4$ (M + Na): 252,0642; Encontrado: 252,0643.

Parte B - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-aminopropan-1-ol



El producto de la Parte A (301 mg, 1,31 mmoles) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (13 ml, 1:1) en un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama. A esta disolución se añadió Pd-C (10% en peso, 69,7 mg, 0,065 mmoles) seguido de formiato de amonio (413 mg, 6,55 mmoles). La disolución de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual se añadieron 413 mg adicionales de formiato de amonio y 70 mg de catalizador de Pd-C. La mezcla de reacción se agitó 3 h adicionales, después de lo cual se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró a vacío para obtener un aceite. Este aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM/MeOH/amoniaco acuoso 8,9:1:0,1) para obtener 115 mg (44%) del producto como un aceite en una mezcla de diastereómeros 2:1 (A:B). Par A: RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7,0 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,1 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,79 (dddd, 1H, J = 6,6 Hz), 0,79 (d, 3H, J = 6,6 Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): δ 151,2, 149,6, 146,4, 140,7, 118,65, 114,75, 112, 77,8, 55,8, 52,6, 19,3. Par B: RMN 1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7,0 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,87 (dddd, 1H, J = 6,6 Hz), 0,85 (d, 3H, J = 6,6 Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$): δ 151,2, 149,6, 146,4, 140,3, 118,65, 114,75, 112, 77,0, 55,8, 52,1, 18,1. HRMS: Calculado para $C_{10}H_{14}FNO_2$ (M + H): 200,1081; Encontrado: 200,1078.

Parte C - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-(metilamino)propan-1-ol



El producto de la Parte B (101 mg, 0,507 mmoles) se disolvió en formiato de etilo (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama equipado con un condensador de reflujo. La disolución se calentó a 60°C durante 16 h, se concentró *a vacío*, y el aceite bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 8,9:1:0,1) para producir 101 mg del aldehído intermedio. Este aldehído (50 mg, 0,22 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,27 ml de una disolución 1,0M) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min., después de lo cual el baño se retiró y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y a reflujo durante 30 min. La reacción se paralizó entonces añadiendo 59 μ l de agua, 59 μ l NaOH al 15% y finalmente 0,2 ml de agua. La suspensión se agitó durante 20 min., se filtró, y se concentró hasta un aceite. Este aceite se sometió a purificación usando cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 8,9:1:0,1) para producir 38 mg (81%) de producto como una mezcla de diastereómeros 2,5:1 (A:B). Par A: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,11 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,21 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3,83 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,71 (d, 3H, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 152,1, 148,8, 146,47, 140,37 (d, $J = 3$ Hz), 119,17 (d, $J = 6,75$ Hz), 114,87, 112,2, 75,6, 60,5, 55,8, 33,3, 15,1. Par B: RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,11 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,57 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,83 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,79 (d, 3H, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 151,7, 148,5, 146,47, 140,6 (d, $J = 3$ Hz), 118,29 (d, $J = 6,75$ Hz), 114,87, 111,68, 72,7, 60,0, 55,8, 33,3, 13,95. HRMS: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ (M + H): 214,1237; Encontrado: 214,1239.

Parte D - Preparación de trifluoroacetato de 1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-hidroxi-N-metilpropan-2-aminio

A un matraz de fondo redondo de 15 ml secado a la llama se añadió el producto de la Parte C (30 mg, 0,141 mmoles) y se disolvió en diclorometano (2,0 ml). Los contenidos se enfriaron hasta -78°C, y se añadió gota a gota una disolución de tribromuro de boro (0,353 ml, 1,0 M en DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después de lo cual se vertió en un vaso de precipitados que contiene agua fría (2 ml) y se agitó durante otra 1 h. Esta mezcla se vertió entonces en un embudo de separación, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con NaOH 2M (3 x 5 ml). La disolución combinada de NaOH se acidificó entonces hasta pH 3 usando HCl 5N y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La capa acuosa se liofilizó para obtener un sólido que se trituró con una mezcla de MeCN/agua (10 ml, 1:1). Esta mezcla se sometió a HPLC preparativa ((columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 x 250 mm; gradiente: 10% de B durante 10 min., después 10-30% de B durante 20 min. a 20 ml/min.; fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 20 mg (45%) del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros 2:1 (A:B). Par A: RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,52 (br, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,3 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,4 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 3,3 (br, 1H), 2,5 (s, 3H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 149,9, 144,75 (d, $J = 12,3$ Hz), 137,5, 117,8, 116,2, 115,5, 72,6, 58, 48, 29, 11,9. Par B: RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,38 (br, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,1 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,9 (br t, 1H), 3,21 (br t, 1H), 2,59 (s, 3H), 0,91 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz). RMN ^{13}C (150 MHz, DMSO- d_6): δ 149,3, 144,5 (d, $J = 12,3$ Hz), 137,3, 116,4, 116,2, 115,5, 69,58, 48, 30,4, 9,1. HRMS: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ (M + H): 200,1081; Encontrado: 200,1081.

Ejemplo 12 de referencia

Ensayo de unión de transportador de norepinefrina

Los inhibidores a ensayar se disolvieron en tampón de incubación (50 mM de Tris-HCl, 10% de sacarosa, pH 7,4) a diluciones apropiadas. Las disoluciones de inhibidores se añadieron a los pocillos de una placa de microtitulación (40 μ l/pocillo) por triplicado. Cada pocillo de agente de ensayo (y pocillos de control apropiados) se trató con una mezcla de preparación de membrana de células MDCK (22,4 μ g de membrana) que expresa transportador de norepinefrina humano ($B_{\text{max}} = 3,7$ pmoles de transportador de norepinefrina/mg de proteína), y [^3H]desipramina (2 nM, 64,8 Ci/mmoles) en un volumen total de 0,2 ml. Las mezclas resultantes se incubaron durante 2 h en hielo. Una placa de filtro de GF/C de 96 pocillos se empapó previamente con tampón de revestimiento (0,5% de polivinilpirrolidina y 0,1% de Tween 20) durante 2 h a temperatura ambiente. La placa de filtro empapada previamente se lavó con tampón de incubación (6 X 0,2 ml). Las reacciones de NET se transfirieron a la placa de filtro revestida, y se filtraron. La placa de filtro se lavó (6 X 0,2 ml) con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM de Tris-HCl, 0,9% de NaCl, pH 7,4). La placa se secó toda la noche, se incubó brevemente con 25 μ l de líquido de centelleo, y se leyó en un lector de placas Micro Beta.

Tabla 1. Afinidad de NET de los Ejemplos 1-11

Ejemplo n°	Afinidad de NET, μM
1	17,94
2	<20
3	1,45
4	7,27
5	4,10
6	102,8
7	20,71
8	5,65
9	4,36
10	1,80
11	54,85

Ejemplos 13-15 de referencia

5 Procedimiento general para la [^{18}F]fluoración vía tosilato de [^{18}F]2-fluoroetilo

Parte A - Preparación del Tosilato de [^{18}F]2-fluoroetilo

10 Un cartucho de intercambio aniónico MP1 que contiene 1.000 mCi de [^{18}F]NaF se eluyó con K_2CO_3 acuoso al 0,20% (1,0 ml) en un matraz silanizado de fondo cónico de 25 ml usando un sistema de manipulación de líquidos automatizado. La disolución se evaporó aplicando una corriente suave de $\text{He}_{(\text{g})}$ calentado y vacío aplicado. Los contenidos del matraz se reconstituyeron con 0,5 ml de MeCN, y el MeCN se eliminó mediante $\text{He}_{(\text{g})}$ calentado y vacío aplicado, para eliminar H_2O residual (evaporación azeotrópica). Para preparar una disolución de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (22,5 mg) (denominado KryptofixTM y por tanto abreviado como K_{222}) y di-(p-toluenosulfonato) de etileno (3,0 mg) en MeCN (1,0 ml), se usó un vial WheatonTM de fondo cónico de 5 ml separado. Los constituyentes del vial se transfirieron al matraz de 25 ml que contiene [^{18}F]KF, y el matraz se colocó dentro de una cavidad de microondas (modelo 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois) y se sometió a radiación de microondas durante 3 min. a un ajuste de potencia de 100 vatios. Los contenidos del vial de reacción de microondas se filtraron a través de una resina de intercambio aniónico para eliminar el ion fluoruro residual, y se recogieron en un vial de reacción WheatonTM de 5 ml de fondo cónico.

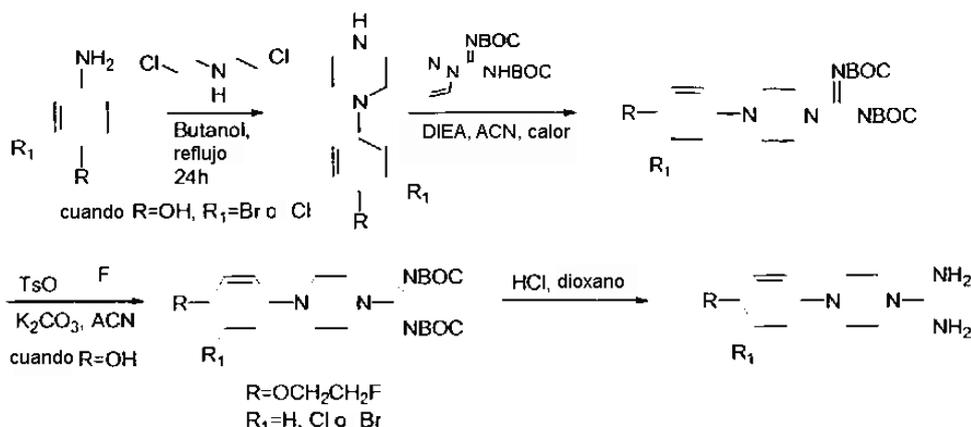
Parte B - [^{18}F]fluoración vía tosilato de [^{18}F]2-fluoroetilo

20 El producto procedente de la Parte A se transfirió a un vial de reacción WheatonTM de 5 ml de fondo cónico que contiene el producto del Ejemplo 8, del Ejemplo 9 o del Ejemplo 10 (4,0 mg) disuelto en DMSO anhidro (300 μl). Los contenidos del vial se calentaron a 85°C durante 30 min. y se enfriaron hasta la temperatura ambiente. La disolución se trató con TFA (1,5 ml) y se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La disolución se transfirió a un matraz limpio con forma de pera de 25 ml y se diluyó con H_2O (18,5 ml). Los contenidos del matraz con forma de pera se hicieron pasar a través de un cartucho Sep PakTM C18, y el cartucho se aclaró con H_2O (5,0 ml). El producto deseado se eluyó del cartucho con MeCN (3,0 ml) en un vial WheatonTM de 5 ml de fondo cónico. La disolución del producto se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex LUNA C18(2) (250 x 10 mm, tamaño de partículas 5 micrómetros, tamaño de poros 100 Angstrom) usando un gradiente a razón de 5,0%/min. de 0-100% de ACN que contiene 0,1% de ácido fórmico a un caudal de 2,0 ml/min. El producto se eluyó de la columna en 13-14 min. y se recogió en un matraz con forma de pera. El disolvente se evaporó con calentamiento suave a vacío. Los contenidos del matraz se reconstituyeron con disolución etanólica acuosa al 10% para los experimentos biológicos. El rendimiento del producto final fue ~50 mCi (no corregida en el decaimiento). En la Tabla 2 se muestran los datos de la pureza radioquímica y del rendimiento radioquímico corregido en el decaimiento. El tiempo de la radiosíntesis y purificación fue ~ 150 min.

Tabla 2. Rendimiento radioquímico y pureza

Ejemplo nº	Ejemplo nº frío	Rendimiento Radioquímico, %	Pureza Radioquímica, %
13	8	7,4	100
14	9	10,0	100
15	10	5,0	100

Ejemplos 16 - 22 de referencia Síntesis de piperazinas fluoradas. Síntesis general de análogos de CAAP fluorados



5

Las anilinas sustituidas se pueden alquilar con bis(2-cloroetil)amina a temperaturas elevadas para producir la fenilpiperazina con el patrón de sustitución deseado en el anillo fenílico. El rendimiento para esta transformación es a menudo de moderado a bajo (rendimiento <50%); sin embargo, diversas fenilpiperazinas están comercialmente disponibles. La introducción del resto guanidínico se llevó a cabo vía alquilación del resto piperazínico con N,N'-bis(terc-butoxicarbonil-1H-pirazol)-1-carboximidina. La desprotección de la funcionalidad guanidina con HCl proporcionó los compuestos finales, que no contenían un resto fluoroetoxi. Para compuestos en los que R se define como un resto fluoroetoxi, la alquilación del precursor hidroxílico con tosilato de fluoroetilo proporciona el patrón de sustitución deseado. Típicamente, los ¹⁸F compuestos se obtienen mediante desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente apropiado, por ejemplo tosilato, mesilato, trifluorometanosulfonato, nitro, trimetilamonio o un haluro. Como alternativa, también se puede usar como grupo saliente un sulfato cíclico o un epóxido. Típicamente estos compuestos se obtienen a partir de K¹⁸F seco, altamente activado, qued se hace "más caliente" mediante adición de criptandos tales como krytofix[2.2.2]. La purificación es generalmente vía eliminación de la sal mediante cromatografía de fase inversa (Sep-Pak).

10

15

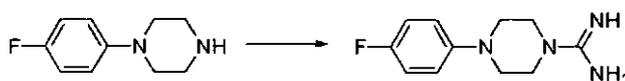
20

25

R, R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de la lista de H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo de (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, Im, OCH₂CH₂Im, y XIm. Im es un resto formador de imagen, y se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, y ¹³¹I. R₃ se puede seleccionar de la misma lista como R-R₂. Los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar, a su vez, sustituidos con alquilo de (C₁-C₄), Im, -(CH₂)_nIm, CO₂H, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR, CONR₂, SR, OR o NR₂, en los que R puede hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. En condiciones fisiológicas, se puede protonar la funcionalidad guanidina/amidina de la invención; también se incluyen las sales correspondientes de los compuestos (hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, nitrato, alquil/arilsulfonatos).

Ejemplo 16 de referencia

Síntesis de 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboximidamida



30

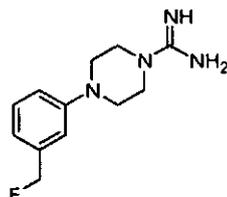
A una disolución de 4-(fluorofenil)piperazina (100 mg, 0,56 mmoles) y diisopropiletilamina (106 µl, 0,61 mmoles) en ACN (2 ml) se añadió hidrocloreuro de 1H-pirazol-1-carboximidamida (89 mg, 0,61 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se formó un precipitado, que se recogió vía filtración y se lavó con ACN para

obtener 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (119 mg, 97% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,77 (br s, 3H), 7,10-6,97 (m, 4H), 3,60 (dd, 4H, $J=5,3, 4,7$ Hz), 3,14 (dd, 4H, $J=5,4, 4,7$ Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 157,9 (154,8), 156,3, 147,2, 118,0, 115,5 (115,2), 48,3, 44,7; RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -124,70-124,78 (m, 1F); HRMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_4$: 223,13535 encontrado 223,1353.

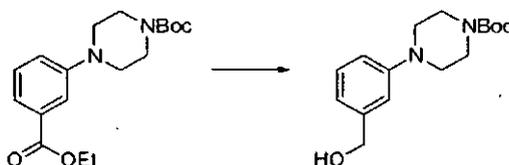
5

Ejemplo 17 de referencia

Síntesis de 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboximidamida



Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

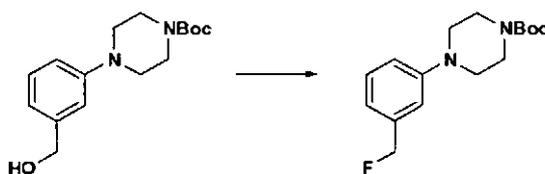


10

A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2,0 g, 5,98 mmoles) en THF (14 ml) a 0°C se añadió LAH (6,0 ml, disolución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min., seguido de paralización de H_2O (239 μl), NaOH al 15% (ac., 239 μl), y H_2O (718 μl). Tras terminar las adiciones, la mezcla se agitó durante 20 min. y después se filtró sobre una almohadilla de celita. El disolvente del filtrado se eliminó *a vacio* para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico como un sólido marrón (1,47 g, 84% de rendimiento), que se recogió en la reacción siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,17 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,91 (br s, 1 H), 6,82-6,76 (m, 2H), 5,06 (t, 1H, $J = 5,80$ Hz), 4,44 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 3,45 (dd, 4H, $J = 5,5, 4,9$ Hz), 3,08 (dd, 4H, $J = 5,3, 5,1$ Hz), 1,42 (s, 9H).

15

Síntesis de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-fluorometil-fenil)-piperazin-1-carboxílico



20

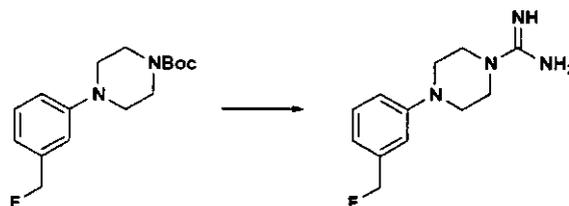
A una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0,68 mmoles), trietilamina (143 μl , 1,03 mmoles), y tetrametiletilendiamina (10 μl , 0,07 mmoles) en tolueno (2 ml) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (79 μl , 1,03 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. Se añadió EtOAc (5 ml) a la mezcla de reacción, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para obtener éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-(metanosulfoniloximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico como un aceite marrón.

25

En un vial Wheaton se añadió TBAF (268 mg, 1,03 mmoles) a una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-(metanosulfoniloximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico bruto en ACN (2,3 ml). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta 130°C durante 10 min. antes de paralizarla con agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5,0 ml), y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para obtener 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo junto con pequeñas impurezas (201,3 mg, 100% de rendimiento bruto). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,29-7,24 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,34 (d, $J=48$ Hz, 2H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,13-3,10 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

30

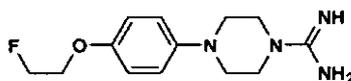
Síntesis de 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboximidamida



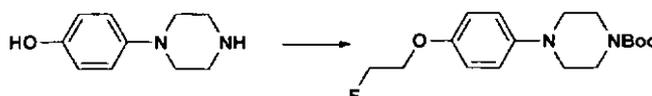
Se disolvió 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (201,3 mg, mmoles) en una disolución 4,0 M de HCl y dioxano (2 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 min., la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en ACN (2 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (22 μ l, 1,51 mmoles) y 1H-pirazol-1-carboximidamida (110 mg, 0,75 mmoles) a la mezcla de reacción agitada. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite bruto, que se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente 0-100% de B durante 14 min., en el que B = 90% de ACN en agua, usando 0,1% de TFA como un modificador, y A = agua usando 0,1% de TFA como un modificador) con un caudal de 20 ml/min. para aislar 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (42,7 mg, rendimiento aislado del 23% a lo largo de 4 etapas). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,58 (br s, 3H), 7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,01 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,35 (d, 2H, J = 47,9 Hz), 3,58 (dd, 4H, J = 5,4, 4,9 Hz), 3,26 (dd, 4H, J = 5,4, 4,8 Hz); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 156,1, 150,3, 137,1 (136,8), 129,2, 118,8 (118,7), 115,9, 114,9 (114,8), 84,6 (83,4), 47,2, 44,7; HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_4$: 237,15100 encontrado 237,1514.

Ejemplo 18 de referencia

Síntesis de 4-[4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-carboxamidina



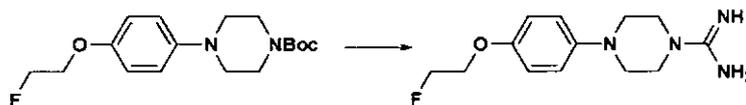
Síntesis de 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución de 4-(4-hidroxifenil)piperazina (2,0 g, 11,22 mmoles) en agua (56 ml) se añadió NaOH (673 mg, 16,83 mmoles) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,7 g, 12,34 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger 4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido bronceado (3,1 g, 99% de rendimiento), que se lavó con agua (50 ml) y se recogió en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,79 (AA'BB', 2H, $-J_{AB}$ = 9,1 Hz, $J_{AA'}$ = 2,4 Hz), 6,66 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 9,1 Hz, $J_{BB'}$ = 2,4 Hz), 3,43 (dd, 4H, J = 5,3, 4,9 Hz), 2,88 (dd, 4H, J = 5,2, 5,1 Hz), 1,41 (s, 9H); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 153,8, 151,4, 144,0, 118,5, 115,4, 78,8, 50,3, 28,0.

A una disolución de 4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,59 mmoles) en DMSO (12 ml) se añadió carbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmoles), yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmoles) y 1-bromo-2-fluoroetano (294 μ l, 3,95 mmoles). La reacción se agitó a 50°C toda la noche. Al día siguiente, se añadieron cantidades adicionales de carbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmoles), 1-bromo-2-fluoroetano (134 μ l, 1,79 mmoles), y yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmoles). La mezcla de reacción se continuó agitando a 50°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se paralizó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para obtener un sólido marrón. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 1:4) para obtener 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco (440 mg, 38% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,92-6,84 (m, 4H), 4,78 (m, 1 H), 4,62 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1 H), 3,45 (dd, 4H, J = 5,2, 5,0 Hz), 2,96 (dd, 4H, J = 5,3, 5,0 Hz), 1,42 (s, 9H); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -222,04 (m, 1F); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 153,8, 152,1, 145,5, 117,9, 115,1, 83,2 (81,1), 78,9, 67,4 (67,2), 49,7, 43,2, 28,0; HRMS calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$: 325,19220 encontrado 325,19230.

Síntesis de 4-[4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazin-1-carboxamidina

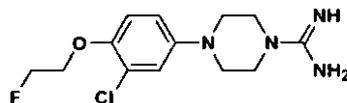


Una disolución de 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (440 mg, 1,36 mmoles) en HCl 4,0 M en dioxano (7 ml) se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se recogió vía filtración y se lavó con dioxano para obtener el producto deseado como un polvo blanco. El material bruto se purificó en la HPLC Prep. usando un método de 0-100% de B durante 14 min. (%B = 0,1% de TFA en 90% de ACN). Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron toda la noche para proporcionar 1-(4-(2-fluoroetil)fenil)-piperazina como una sal de TFA en forma de torta blanca (362 mg, 79% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (br s, 1H), 6,97-6,87 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H); 3,22 (s, 8H) RMN ¹⁹F (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -222,07 (m, 1F); RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆): 152,5, 144,5, 118,0, 115,2, 83,3 (81,1), 67,4 (67,2), 46,7, 42,8; HRMS calc. para C₁₂H₁₇FN₂O: 225,13977 encontrado: 225,13961.

A una disolución de 1-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina (50 mg, 0,15 mmoles) y diisopropiletilamina (59 μl, 0,34 mmoles) en ACN (1 ml) se añadió 1H-pirazol-1-carboximidamida (25 mg, 0,17 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se monitorizó mediante LC-MS. Después, el precipitado se filtró y se lavó con ACN para obtener el producto deseado como un sólido blanco (33,8 mg, 58% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (br s, 3H), 6,95-6,86 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,57 (dd, 4H, J = 5,2, 4,9 Hz), 3,09 (dd, 4H, J = 5,1, 5,0 Hz); RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): δ -222,037 (m, 1F); RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ 156,0, 152,2, 144,9, 119,2, 115,1, 82,2 (81,1), 67,4 (67,2), 48,9, 44,9; HRMS calc. para C₁₂H₁₇FN₂O: 267,16157 encontrado 267,16146.

Ejemplo 19 de referencia

Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida

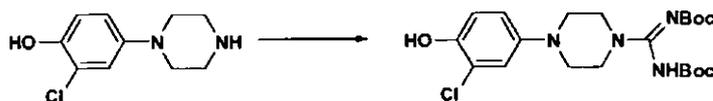


Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida



A una disolución de 4-amino-2-clorofenol (1,0 g, 6,97 mmoles) en *n*-butanol (2 ml) se añadió hidrócloruro de bis(2-cloroetil)amina (1,2 g, 6,97 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 h. Se añadió en una porción Na₂CO₃ sólido (740 mg, 6,97 mmoles) a la mezcla de reacción caliente, y la mezcla de reacción se continuó agitando a reflujo. Tras 7 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y se recogió 2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenol vía filtración. El sólido púrpura se lavó con heptanos antes de proceder a la etapa siguiente sin purificación adicional (554 mg, 37% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 (dd, 1H, J = 2,8, 1,9 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

Síntesis de (4-(3-cloro-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo



A una disolución de 2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenol (200 mg, 0,94 mmoles) y diisopropiletilamina (180 μl, 1,03 mmoles) en DMF (3 ml) se añadió (1H-pirazol-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (321 mg, 1,03 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para producir un aceite bruto. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 20 a 100% de EtOAc en hexanos) proporcionó (4-(3-cloro-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo como un aceite, que cristalizó al reposar (186 mg, 43% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,86 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H, J = 8,9, 2,8 Hz), 3,50 (dd, 4H, J = 5,2, 4,3 Hz), 2,99 (dd, 4H, J = 5,0, 4,8 Hz), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); RMN ¹³C (75,5

MHz, DMSO-d6): δ 159,7, 151,2, 150,8, 146,6, 144,5, 119,8, 117,9, 116,9, 116,7, 80,1, 77,1, 49,2, 45,3, 27,9 (2C); HRMS calc. para $C_{21}H_{31}ClN_4O_5$: 455,20557 encontrado 455,20573.

Síntesis de (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo



5 A una disolución de (4-(3-cloro-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (182 mg, 0,40 mmoles) en DMSO (4 ml) se añadió carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmoles), yoduro de potasio (3 mg, 0,02 mmoles), y 1-bromo-2-fluoroetano (33 μ l, 0,44 mmoles). Tras terminar las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Tras 4,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se paralizó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), y todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir un aceite bruto.

15 Purificación del material bruto vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 40-80% de B durante 20 min., en el que B = 90% de ACN en agua, usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador, y A = agua, usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador), con un caudal de 20 ml/min. para obtener (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (28,8 mg, 12% de rendimiento basado en el material partida recuperado). RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6): δ 9,62 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, J = 9,1 Hz), 7,04 (d, 1H, J = 2,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, J = 9,0, 2,9 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,51 (dd, 4H, J = 6,1, 4,1 Hz), 3,08 (dd, 4H, J = 5,1, 4,8 Hz), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO-d6): δ -222,03 (m, 1F); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d6): δ 159,7, 151,2, 150,7, 147,1, 145,9, 122,3, 117,9, 115,7, 115,6, 82,1 (81,6), 80,1, 77,1, 68,8 (68,7), 48,6, 45,1, 27,9 (2C). También es visible una pequeña población rotomérica; HRMS calc. para $C_{23}H_{34}ClF_2N_4O_5$: 501,22745 encontrado 501,2272.

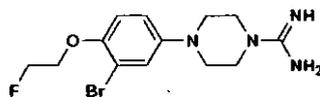
Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida



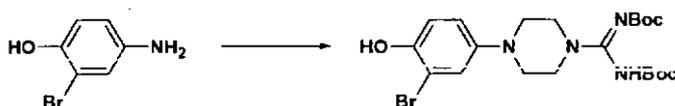
25 Se disolvió (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (26 mg, 0,05 mmoles) en una disolución 4,0 M de HCl en dioxano (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite bruto. La purificación del material bruto vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 0-100% de B durante 14 min., en el que B = 90% de ACN en agua usando 0,1 % de TFA como un modificador y A = agua usando 0,1% de TFA como un modificador) con un caudal de 20 ml/min. proporcionó 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (22 mg). RMN 1H (DMSO-d6): δ 7,53 (br s, 3H), 7,09 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,93 (dd, 1H, J = 9,1, 2,9 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,55 (dd, 4H, J = 5,1, 4,9 Hz), 3,14 (dd, 4H, J = 5,6, 4,4 Hz); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO-d6): δ -222,03 (m, 1F); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO-d6): δ 155,9, 147,2, 145,5, 122,3, 117,9, 115,8, 115,5, 82,7 (81,6), 68,8 (68,7), 48,1, 44,7; HRMS calc. para $C_{13}H_{18}ClFN_4O$: 301,12259 encontrado 301,1225.

Ejemplo 20 de referencia

35 Síntesis de 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida



Síntesis de (4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo



A una disolución del 4-amino-2-bromofenol (1,0 g, 5,32 mmoles) en n-butanol (5 ml) se añadió hidrocloreuro de bis(2-cloroetil)amina (949 mg, 5,32 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 h. Se añadió en una porción Na_2CO_3 sólido (564 mg, 5,32 mmoles) a la mezcla de reacción caliente, y la mezcla de reacción se continuó agitando a reflujo. Tras 7 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta RT, y se recogió 2-bromo-4-(piperazin-1-il)fenol vía filtración. El sólido púrpura se lavó con heptanos antes de proceder a la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una disolución de 2-bromo-4-(piperazin-1-il)fenol (500 mg, 1,95 mmoles) y diisopropiletilamina (373 μl , 2,14 mmoles) en DMF (6 ml) se añadió el (1H-pirazol-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (664 mg, 2,14 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 45 min., la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir un aceite bruto. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% hasta 100% de EtOAc en hexanos) proporcionó 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo, que se obtuvo como una espuma blanca (171 mg, 40% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64, (br s, 1H), 9,60 (s, 1 H), 7,05 (br s, 1H), 6,84 (br s, 2H), 3,49 (dd, 4H, $J = 5,0, 4,4$ Hz), 2,99 (dd, 4H, $J = 4,5, 4,3$ Hz), 1,44 - 1,37 (m, 18H); ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 159,5, 151,2, 150,8, 147,7, 144,7, 120,8, 117,5, 116,6, 109,5, 80,1, 77,1, 49,3, 45,3, 27,9 (2C); También es visible una pequeña población rotomérica; HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_5$: 499,15506 encontrado 499,15446.

Síntesis de 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo



A una disolución de 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (110 mg, 0,22 mmoles) en DMSO (2,2 ml) se añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmoles), yoduro de potasio (2 mg, 0,01 mmoles), y 1-bromo-2-fluoroetano (18 μl , 0,24 mmoles). Tras terminar las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Tras 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se paralizó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml), y todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró para producir un aceite bruto.

La purificación del material bruto vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μm , 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 40-80% de B durante 20 min., en el que B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador y A = agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador) con un caudal de 20 ml/min. proporcionó 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo como un sólido blanco (19 mg, 15% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 6,91-6,82 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,79 (dd, 4H, $J = 4,7, 4,6$ Hz), 3,08 (dd, 4H, $J = 4,5, 4,6$ Hz), 1,49 (s, 18H); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -222,03 (m, 1F); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 152,6, 150,9, 150,2, 145,6, 122,9, 117,6, 115,8, 113,8, 85,0, 82,5 (81,3), 69,6 (69,4), 50,3, 49,3, 27,8; HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BrFN}_4\text{O}_5$: 501,22745 encontrado 501,2272.

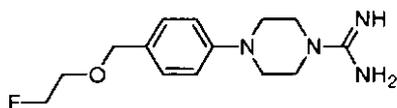
Síntesis de 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida



Se disolvió 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato de *tert*-butilo (26 mg, 0,044 mmoles) en una disolución 4,0 M de HCl en dioxano (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μm , 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 40-80% de B durante 20 min., en el que B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador y A = agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador) con un caudal de 20 ml/min., que proporcionó 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (7,4 mg, 44% de rendimiento). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (br s, 3H), 7,22 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,00 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1 H), 3,52 (dd, 4H, $J = 5,4, 4,6$ Hz), 3,12 (dd, 4H, $J = 5,3, 4,9$ Hz); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -222,03 (m, 1F); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 156,7, 148,2, 145,9, 120,8, 116,5, 115,2, 111,9, 82,7 (81,6), 68,9 (68,8), 48,3, 44,4; HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}$: 301,12259 encontrado 301,1225.

Ejemplo 21 de referencia

Síntesis de 4-(4-(2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboximidamida

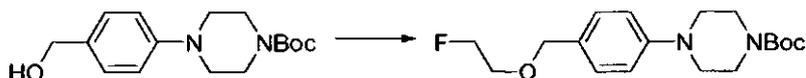


Síntesis de 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



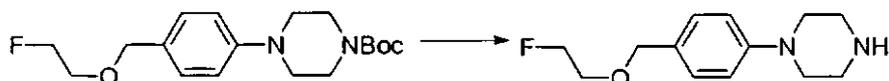
5 A una disolución enfriada (0°C) de 4-(4-formilfenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 3,44 mmoles) en éter (17 ml) y THF (3 ml) se añadió borohidruro de litio sólido (38 mg, 1,72 mmoles) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C antes de paralizarla con HCl 1 N hasta alcanzar pH = 7. La capa orgánica resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró para obtener 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido naranja (1 g) RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,30 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 4,61 (d, 2H, *J* = 5,0 Hz), 3,59 (dd, 4H, *J* = 5,3, 5,1 Hz), 3,14 (dd, 4H, *J* = 5,2, 5,0 Hz), 1,49 (m, 9H); RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 154,94, 151,11, 132,92, 128,59, 116,84, 80,14, 65,24, 49,66, 43,48, 28,64; También son visibles pequeñas poblaciones rotoméricas; HRMS calculado para C₁₆H₂₄N₂O₃: 293,185969 encontrado 293,18590.

Síntesis de 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una disolución de 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,34 mmoles) en THF (1 ml) se añadió trifetilfosfina (135 mg, 0,51 mmoles), 2-fluoroetanol (24 µl, 0,41 mmoles) y azodicarboxilato de diisopropilo (99 µl, 0,51 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para obtener un aceite bruto. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% hasta 100% de EtOAc en hexanos) proporcionó 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro (26 mg, 22% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,58 (dd, 4H, *J* = 6,0, 3,0 Hz), 3,13 (dd, 4H, *J* = 6,0, 3,0 Hz), 1,49 (s, 9H); RMN ¹⁹F (282,4 MHz, CDCl₃): δ -223,01 (m, 1F); RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 154,7, 150,9, 129,4, 129,2, 116,5, 84,3 (82,0), 79,9, 73,0, 68,8 (68,7), 49,3, 44,0, 28,4; HRMS calculado para C₁₈H₂₇FN₂O₅: 339,20785 encontrado 339,20790.

Síntesis de hidrocloreto de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)-fenil)piperazina



30 Se disolvió 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,29 mmoles) en una disolución 4,0M de HCl en dioxano (1 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 h, se recogió hidrocloreto de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)-fenil)piperazina como un sólido blanco vía filtración (74 mg, 91% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,45 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (dd, 4H, *J* = 5,5, 4,9 Hz), 3,22 (m, 4H); RMN ¹⁹F (282,4 MHz, CDCl₃): δ -221,40 (m, 1F); RMN ¹³C (75,5 MHz, DMSO): δ 148,5, 130,7, 128,9, 116,4, 84,0 (82,0), 71,7, 68,7 (68,6), 46,0, 42,2; HRMS calculado para C₁₃H₁₉FN₂O: 239,15542 encontrado 239,15540.

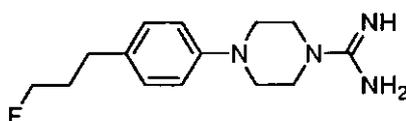
Síntesis de 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboximidamida



A una disolución de hidrocloreto de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazina (50 mg, 0,12 mmoles) y diisopropiletilamina (67 μ l, 0,38 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloreto de 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (29 mg, 0,20 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite bruto, que se purificó vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 15-55% de B durante 20 min., en el que B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador y A = agua usando 0,1% de ácido fórmico como un modificador) con un caudal de 20 ml/min. proporcionando 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (20 mg, 41% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,58 (br s, 4H), 7,211 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (dd, 4H, J = 4,2, 3,9 Hz), 3,22 (m, 5H); RMN ^{19}F (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -221,39 (m, 1F); RMN ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 156,1, 149,8, 128,9, 115,4, 84,1 (81,9), 71,8, 68,6 (68,4), 47,5, 44,7; HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}$: 281,177216 encontrado 281,17720.

Ejemplo 22 de referencia

Síntesis de 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboximidamida

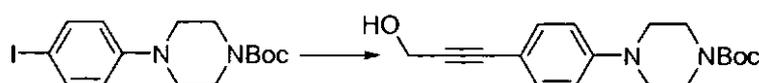


Síntesis de 4-(4-yodofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



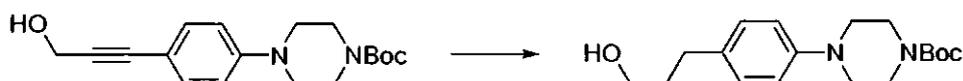
A una disolución de hidrocloreto de 4-yodofenilpiperazina (1,0 g, 3,08 mmoles) en agua (15 ml) se añadió hidróxido de sodio (246 mg, 6,16 mmoles), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (740 mg, 3,39 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger 4-(4-yodofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido bronceado (1,1 g, 92% de rendimiento), que se lavó con agua (50 ml) y se recogió en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 3,57 (dd, 4H, J = 52, 5,0 Hz), 3,11 (dd, 4H, J = 4,9, 4,9 Hz), 1,49 (s, 9H); RMN ^{13}C (150 MHz, CDCl_3): δ 154,9, 151,1, 138,1, 118,8, 82,3, 80,2, 67,3, 49,2, 28,7; HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_5$: 389,07205 encontrado 389,07165.

Síntesis de 4-(4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión de 4-(4-yodofenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,515 mmoles), trifenilfosfina (1,4 mg, 0,005 mmoles), y cloruro de paladio (0,5 mg, 0,003 mmoles) en DEA (2 ml) se añadió DMF (400 μ l) y yoduro de cobre (1 mg, 0,005 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (método de gradiente de 0%-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 4-(4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido amarillo (92 mg, 75% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (d, 2H, J =8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, J = 8,9Hz), 4,48 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,57 (dd, 4H, J = 5,5, 4,9 Hz), 3,18 (dd, 4H, J = 5,4, 5,0 Hz), 1,87 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 1,49 (s, 9H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 154,7, 150,9, 132,8, 115,5, 113,1, 85,9, 80,0, 51,7, 48,4, 44,8, 28,4; HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 317,18597 encontrado 317,1861.

Síntesis de 4-(4-(3-hidroxi-propil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



A una disolución de 4-(4-(3-hidroxi-prop-1-inil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,2 g, 10,11 mmoles) en EtOH (253 ml) se añadió EtOAc (200) y Pd/C (10% en moles sobre carbono, 3,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de H_2 atm. toda la noche. Al día siguiente, el catalizador se eliminó de la mezcla de reacción vía una filtración sobre una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró para producir un aceite bruto. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice (método de gradiente de 0%-100% de EtOAc en hexanos)

produjo 4-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blancuzco (2,3 g, 71% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,67 (br t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,58 (dd, 4H, J = 5,2, 5,1 Hz), 3,09 (dd, 4H, J = 5,2, 5,0 Hz), 2,65 (dd, 2H, J = 8,0, 7,4 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃): δ 154,9, 149,7, 133,9, 129,3, 117,1, 80,1, 62,4, 49,9, 44,1, 34,5, 31,3, 28,6; HRMS calculado para C₁₈H₂₈N₂O₃: 321,21727 encontrado 321,2174.

Síntesis de 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



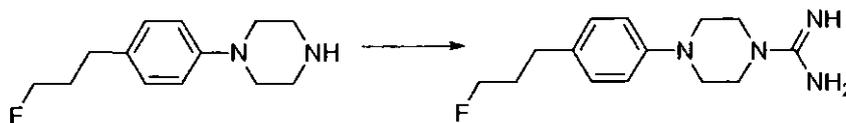
A una disolución de deoxoflor (152 μl, 0,69 mmoles) en DCM (1,0 ml) a -78°C se añadió 4-(4-(3-hidroxiopropil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,625 mmoles) disuelto en DCM (1,0 ml). Tras agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla de reacción se paralizó con NaHCO₃ saturado, y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron para obtener un aceite bruto. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0%-100% de EtOAc en hexanos) para obtener 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 46% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,53 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,38 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,59 (dd, 4H, J = 5,3, 5,1 Hz), 3,10 (dd, 4H, J = 5,2, 5,0 Hz), 2,68 (dd, 2H, J = 8,1, 7,2 Hz), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃): δ -220,02 (m, 1F); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 154,9, 149,8, 133,2, 129,4, 117,1, 84,5 (82,3), 80,1, 49,9, 43,9, 32,5 (32,2), 30,6 (30,5), 28,65; HRMS calculado para C₁₈H₂₇FN₂O₂: 323,212933 encontrado 323,21320.

Síntesis de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina



Se disolvió 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 0,24 mmoles) en una disolución 4,0M de HCl en dioxano (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se recogió hidrocloreto de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina como un sólido blanco vía filtración (63 mg). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 9,58 (br s, 2H), 9,38 (br s, 1H), 7,15 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,00 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,49 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,34 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,40 (dd, 4H, J = 5,5, 4,7 Hz), 3,22 (br s, 4H), 2,59 (dd, 2H, J = 8,1, 6,3 Hz), 1,98-1,80 (m, 2H); RMN ¹⁹F (282,4 MHz, CDCl₃): δ -217,98 (m, 1F); RMN ¹³C (75,5 MHz, CDCl₃): δ 147,3, 133,6, 128,9, 116,71, 83,6 (82,5), 46,2, 42,2, 31,5 (31,4), 29,7 (29,6); HRMS calculado para C₁₃H₁₉FN₂: 223,160503 encontrado 223,16060.

Síntesis de 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboximidamida

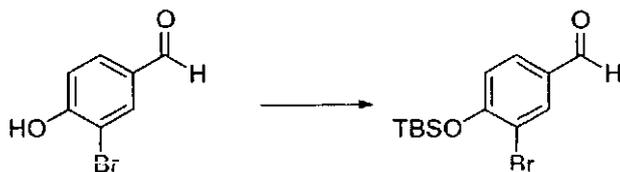


A una disolución de hidrocloreto de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina (50 mg, 0,22 mmoles) y diisopropiletilamina (82 μl, 0,47 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloreto de 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (36 mg, 0,25 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 9 h, la mezcla de reacción se purificó vía HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μl, 250 x 21,2 mm, método de gradiente de 15-55% de B durante 40 min., en el que B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de TFA como un modificador y A = agua usando 0,1% de TFA como un modificador) con un caudal de 20 ml/min. proporcionando 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (36 mg, 42% de rendimiento). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,53 (br s, 3H), 7,09 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,50 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 4,34 (t, 1H, J = 6,0 Hz), 3,57 (dd, 4H, J = 5,3, 4,8 Hz), 3,17 (dd, 4H, J = 5,2, 4,9 Hz), 2,58 (dd, 2H, J = 8,1, 6,4 Hz), 1,98-1,80 (m, 2H); RMN ¹⁹F (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -217,97 (m, 1F); RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆): δ 156,1, 148,5, 132,1, 128,8, 116,2, 83,6 (82,5), 47,8, 44,8, 31,7 (31,6), 29,7 (29,6); HRMS calc. para C₁₄H₂₁FN₄: 265,18230 encontrado 265,18240.

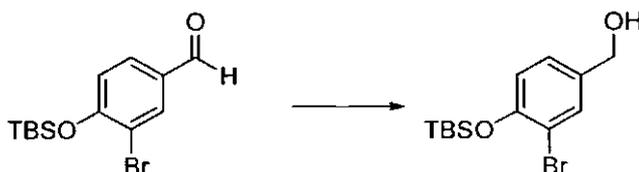
Ejemplos 23 y 24

Síntesis de hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina e hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina

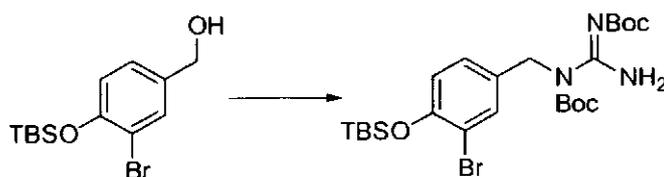
(Compuesto de la invención)

Parte A - Síntesis de 3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído

A una disolución de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (7,14 g, 35,52 mmoles) disuelto en DMF (35,5 ml) se añadió imidazol (5,80 g, 85,24 mmoles) y TBDMS-Cl (6,42 g, 42,62 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite bruto. La purificación usando cromatografía en gel de sílice proporcionó 3-bromo-4-(*tert*-butildimetil-silaniloxi)-benzaldehído como un aceite amarillo (5,13 g, 46% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,83 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 189,8, 158,3, 135,5, 131,5, 130,5, 120,2, 116,6, 25,8, 18,6, -4,0.

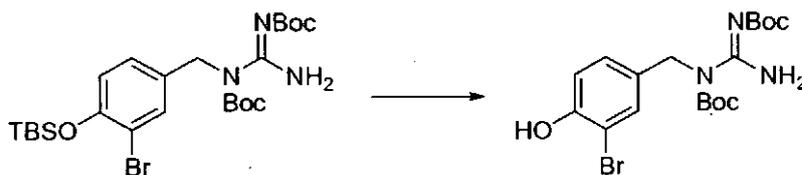
Parte B - Síntesis de [3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol

A una disolución enfriada (0°C) de 3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído (5,13 g, 16,33 mmoles) disuelto en MeOH (16,5 ml) se añadió Na₂BH₄ (0,309 g, 8,17 mmoles) en porciones. Una vez que se añadió todo el agente reductor, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de paralizarla con agua (15 ml). El MeOH se eliminó *a vacío*, y se añadió DCM (20 ml) a la mezcla de reacción bruta que queda. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Mg₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite bruto. La purificación usando cromatografía en gel de sílice proporcionó [3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol como un aceite incoloro (4,22 g, 82% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,55 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,26 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 152,4, 135,3, 132,5, 127,3, 120,5, 115,6, 64,6, 26,0, 18,6, -4,0.

Parte C - Síntesis de 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil)-[3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-guanidina

A una disolución de [3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol (3,11 g, 9,84 mmoles) disuelto en THF (98,4 ml) se añadió PPh₃ (3,87 g, 14,76 mmoles), 1,3 bis(*tert*-butoxi-carbonil)guanidina (3,83 g, 11,81), y DIAD (2,86 ml, 14,76 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarla *a vacío*. El aceite amarillo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para proporcionar 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-[3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-guanidina (5,14 g, 94% de rendimiento). RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,48 (br s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 155,0, 151,8, 133,3, 133,0, 127,7, 120,2, 115,0, 84,6, 46,8, 28,5, 28,1, 26,0, 18,6, -4,0.

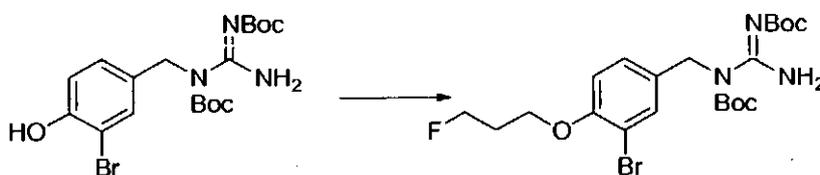
Parte D - Síntesis de -1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil)-[3-bromo-4-hidroxi-bencil]-guanidina



5

A una disolución de AA (5,14 g, 9,22 mmoles) disuelto en THF (92,2 ml) se añadió gota a gota una disolución de TBAF (18,56 ml de disolución 1M de THF, 18,46 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío para producir un aceite bruto, que se purificó usando cromatografía en gel de sílice (hexanos:EtOAc 4:1) para proporcionar un sólido blanco (3,52 g, 88% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,48 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (dd, $J = 3,0, 9,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Parte E - Síntesis de 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina

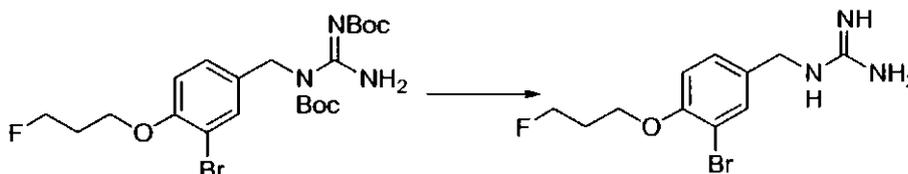


10

A una disolución de fenol (300 mg, 0,677 mmoles) disuelto en DMF (7 ml) se añadió 1-bromo-3-fluoropropano (123,16 mg, 0,880 mmoles) y K_2CO_3 (140,3 mg, 1,02 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 50°C durante 2,5 h antes de paralizarla con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un aceite amarillo. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice proporcionó 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina (208,5 mg, 61% de rendimiento). RMN ^1H (CDCl_3 , 600 MHz): δ 9,43 (br s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz): δ 155,0, 154,4, 133,2, 128,1, 113,2, 111,9, 81,4 (80,3), 65,0 (64,9), 46,8, 30,7 (30,5), 28,5, 28,0; RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz): δ -222,68 (m, 1 F).

15

Parte F - Ejemplo 23 - Síntesis de hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina

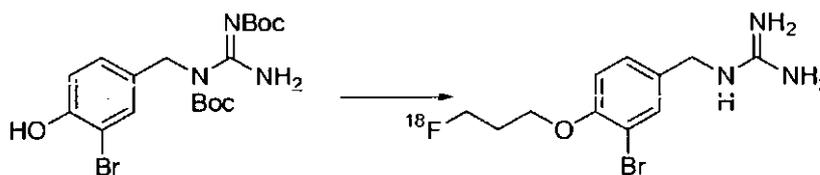


20

Una disolución de 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina (250,6 mg, 50 mmoles) en HCl 4N en dioxano (6 ml) se calentó hasta 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) y con ACN (1 ml), y se liofilizó para proporcionar hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina como un sólido blanco (169,1 mg, 99% de rendimiento). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 8,03 (br t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,15(d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H).

25

Parte G - Ejemplo 24 - Síntesis de hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina



30

A una disolución de fenol (3 mg, 6,77 umoles) disuelto en acetonitrilo (0,7 ml) se añadió toluenosulfonato de 3-[^{18}F]fluoropropilo (350 uCi) y K_2CO_3 (1,40 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 45 minutos, y se enfrió hasta la temperatura ambiente. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno caliente a vacío parcial. Se añadió HCl 4N en dioxano (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) depositada sobre un cartucho de fase inversa (C-18). Las sales se

eliminaron lavando la columna con agua destilada, y el compuesto se eluyó con acetonitrilo puro (2,0 ml). Se purificó una alícuota vía HPLC de fase inversa para proporcionar una muestra de aprox. 10 mCi de hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina puro.

Ejemplo 25 – Preparación de los animales

5 En este estudio se usaron ratas macho Sprague Dawley (300-500 g, Taconic), conejos macho Nueva Zelanda (3-4 kg, Covance) y primates no humanos macho (NHP, monos cinomolgos 2-4 kg) según nuestro Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales. En estudios de biodistribución de tejidos y formación de imágenes, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) y la vena femoral izquierda se canuló con un tubo de PE50 para la inyección del fármaco. Los conejos se sedaron previamente con acepromazina (0,75 mg/kg i.m.) y después se anestesiaron con ketamina (40 mg/kg, i.m.) y xilazina (8 mg/kg, i.m.), La vena marginal de la oreja se canuló para la inyección del fármaco. Los NHPs se anestesiaron con acepromazina (0,3 mg/kg, i.m.) y ketamina (10 mg/kg, i.m.), se intubaron oralmente y se mantuvieron con isoflurano (0,4-1,5%). La vena safena en las piernas se canuló para la inyección de fármaco. Se dieron dosis adicionales de anestésicos según se necesitaron.

Biodistribución de tejidos en ratas y conejos

15 Tras la anestesia y la canulación de la vena, cada animal recibió una inyección de bolo de agente marcado con ¹⁸F vía el catéter venoso. Las ratas y conejos se eutanasiaron tras la inyección y se recogieron muestras de sangre, corazón, pulmón, hígado, bazo, riñón, fémur y músculo. Todas las muestras se pesaron y se contaron en busca de la radioactividad (Wallac Wizard 1480, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT). La cantidad neta de actividad administrada en cada animal se calculó restando las actividades residuales en la jeringuilla y en el catéter venoso. La captación tisular de cada agente se determinó como % de dosis inyectada por gramo de tejido (%ID/g).

Formación de imágenes cardíacas mediante PET en animales

25 La formación de imágenes cardíacas mediante PET se llevó a cabo en ratas, conejos y NHP anestesiados. Cada animal se anestesió y se estableció un catéter venoso para la inyección del agente formador de imagen. Después, el animal se colocó en una cámara de microPET (Focus220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN) para la formación de imágenes cardíacas. El agente marcado se inyectó intravenosamente, y se realizaron las imágenes de los animales hasta 120 minutos.

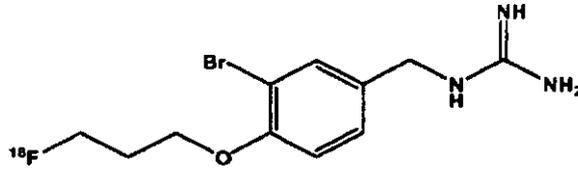
Reconstrucción y análisis de las imágenes

30 Tras la adquisición, las imágenes se reconstruyeron en una matriz de 256 x 256 píxeles con 95 rebanadas transversales usando el algoritmo de retroproyección filtrado y corregido en el decaimiento (microPET Manager and ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN). El tamaño de los píxeles fue 0,47 mm, y el grosor de las rebanadas fue 0,80 mm. Las imágenes se reorientaron con respecto al eje cardíaco, y entonces se generaron fotogramas de imágenes cardíacas tomográficas en serie durante cada período de 10 minutos de 5 a 125 minutos.

La Figura 2 representa las imágenes derivadas del barrido cardíaco según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso como un agente formador de imágenes que tiene la siguiente estructura:



- 5 2. Sal de hidrocloreto de un compuesto de la reivindicación 1, de la estructura: hidrocloreto de N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina.
3. Un método para formar imágenes de la inervación cardíaca, que comprende las etapas de: administrar a un paciente una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores; detectar la radiación emitida por dicho compuesto; y formar una imagen a partir de ello.
- 10 4. Una composición para formar imágenes que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, y uno o más excipientes.

FIG. 1

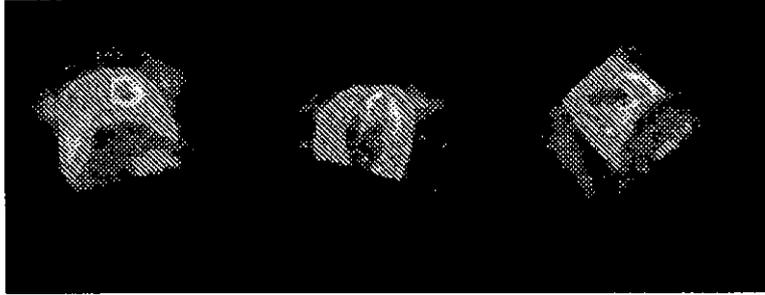


Figura 1: Imágenes cardíacas de eje corto y eje largo representativas con RP1190-18 en un primate no humano. Estas imágenes se adquirieron durante 40-60 min. tras la inyección, y se corrigieron en el decaimiento. El miocardio se definió con actividad relativamente elevada en el pulmón.

FIG. 2



Figura 2: Imágenes cardíacas de eje corto y eje largo representativas con RP1195-18 en un primate no humano. Estas imágenes se adquirieron durante 40-60 min. tras la inyección, y se corrigieron en el decaimiento. El miocardio se definió claramente con interferencia mínima de fondo del pulmón y del hígado.