

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 050**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/40** (2006.01)

**C07D 207/444** (2006.01)

**C07D 251/08** (2006.01)

**A61K 51/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.01.2015 PCT/US2015/010048**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15147950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.01.2015 E 15769853 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3089962**

54 Título: **Compuestos radioyodados**

30 Prioridad:

**03.01.2014 US 201461923541 P**

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

**13.11.2019**

73 Titular/es:

**NUTECH VENTURES (100.0%)  
2021 Transformation Drive, Suite 2220  
Lincoln, NE 68508, US**

72 Inventor/es:

**DIMAGNO, STEPHEN y  
HU, BAO**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 731 050 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**

Compuestos radioyodados

5 **REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

La presente solicitud reivindica prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos N.º de serie n.º 61/923.541, presentada el viernes 3 de enero de 2014.

10 **INVESTIGACIÓN O DESARROLLO CON FONDOS FEDERALES**

La presente invención se realizó con soporte del gobierno con la subvención n.º R01EB0155365, otorgada por el National Institutes of Health. El Gobierno tiene ciertos derechos sobre la presente invención.

15 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a reactivos y métodos útiles en la síntesis de yoduros de arilo, por ejemplo, en la preparación de compuestos marcados con yodo para imágenes y terapia. Los reactivos y métodos proporcionados en el presente documento se pueden usar para acceder a una amplia gama de compuestos, incluyendo compuestos aromáticos, compuestos heteroaromáticos, aminoácidos, nucleótidos, polipéptidos y compuestos sintéticos.

**Antecedentes**

La meta-yodobencilguanidina (MIBG) es un análogo funcional de la norepinefrina; es tomada por los tejidos que expresan grandes cantidades de transportador de norepinefrina. Dichos tejidos incluyen órganos inervados simpáticamente normales, tales como el corazón y los tumores que son de origen neural o neuroendocrino. La MIBG se desarrolló originalmente en la década de 1970 para obtener imágenes de la médula suprarrenal. The Food and Drug Administration aprobó <sup>131</sup>I-MIBG, o iobenguano, como agente formador de imágenes tumorales en 1994, y <sup>123</sup>I-MIBG, o AdreView™, se aprobó para la obtención de imágenes de tumores en 2008. Las formulaciones comerciales de MIBG radioyodada contienen grandes cantidades de transportador añadido (actividad específica (AE) de <sup>131</sup>I-MIBG = 1 mCi/μmol, AdreView™ <sup>123</sup>I-MIBG: AE = 1 mCi/mmol), porque sus síntesis se basan en el intercambio isotópico con una masa relativamente grande de <sup>127</sup>I-MIBG "fría" sin marcar. La MIBG "fría" puede competir con la MIBG radiomarcada para unirse al transportador de norepinefrina (NET), lo que da como resultado una reducción de la captación por tejidos inervados simpáticamente, tales como el corazón y los tumores neuroendocrinos. Esto es particularmente un problema para las dosis terapéuticas de <sup>131</sup>I-MIBG; la MIBG de actividad específica baja tiene un gran potencial para saturar el proceso de captación en las células tumorales, lo que conduce a una radioterapia menos potente. Además, la administración de la gran masa de la amina biogénica <sup>127</sup>I-MIBG en una dosis terapéutica de <sup>131</sup>I-MIBG de baja actividad específica se asocia con efectos farmacológicos y se debe realizar mediante una infusión lenta automática (aproximadamente 1 hora) para mitigar las reacciones adversas a los medicamentos.

Amartey et al. en "An efficient batch preparation of high specific activity [<sup>123</sup>I] and [<sup>124</sup>I] mIBG" (Applied Radiation and Isotopes, 2001, 54, 711-714) describen un método para la producción a gran escala de mIBG.

El documento WO 2013184484 describe un proceso para fabricar sales de diarylodonio.

El documento WO 2013003734 describe métodos para preparar sistemas de anillos arilo y heteroarilo sustituidos utilizando compuestos de diarylodonio y productos intermedios, por ejemplo, descomposición de sales de diarylodonio y fluoruros de diarylodonio para preparar fluoruros de arilo.

El documento WO 2010048170 describe reactivos y métodos útiles en la síntesis de fluoruros de arilo, por ejemplo, en la preparación de radiotrazadores de <sup>18</sup>F.

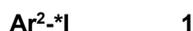
Seevers y Counsell en "Radioiodination Techniques for Small Organic Molecules" (Chemical Reviews, 1982, 82, 575-590) describen métodos de radioyodación de moléculas orgánicas pequeñas.

**Sumario**

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar sistemas de anillo de arilo y heteroarilo sustituidos usando compuestos de diarylodonio e intermedios. Por ejemplo, las sales de diarylodonio y yoduros de diarylodonio, como se proporciona en el presente documento, pueden sufrir descomposición para preparar yoduros de arilo radiomarcados.

La invención proporciona:

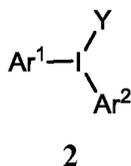
(1) Un método para preparar un compuesto de Fórmula (1):



en la que:

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
I\* es un isótopo radioactivo del yodo;  
comprendiendo el método:

- 5 (a) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto M\*I, en el que M es un contra catión y un compuesto de fórmula (2):



- 10 en la que:

Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>;  
Y es un grupo saliente; y  
Ar<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente; y

- 15 (b) calentar la mezcla de reacción de la etapa (a);  
en el que la actividad específica del isótopo radioactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.

- 20 (2) El método de (1), en el que la mezcla de reacción en la etapa (a) comprende además un disolvente, preferentemente, en el que el disolvente es un disolvente aprótico, preferentemente un disolvente aprótico que comprende un disolvente polar, un disolvente no polar o una mezcla de los mismos, preferentemente un disolvente polar seleccionado del grupo que consiste en: acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzotrifluoruro, dimetoxietano, diglima, éter dietílico, éter dibutílico, y mezclas de los mismos, o un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en: benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenzono y mezclas de los mismos, preferentemente, un disolvente no polar que comprende tolueno.

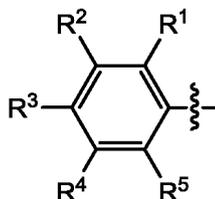
- 30 (3) El método de (2), en el que el disolvente se elimina de la mezcla de reacción antes de la etapa (b).

(4) El método de (1), en el que la mezcla de reacción en la etapa (b) comprende además un disolvente, preferentemente un disolvente no polar.

- 35 (5) El método de uno cualquiera de (1)-(4), en el que Ar<sup>1</sup> está sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de  $\sigma_p$  de Hammett menor que cero, preferentemente en el que el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo, y heteroarilo.

- 40 (6) El método de uno cualquiera de (1)-(5), en el que el isótopo radioactivo del yodo se selecciona entre el grupo que consiste en: <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, e <sup>131</sup>I.

(7) El método de uno cualquiera de (1)-(6), en el que Ar<sub>1</sub> es:

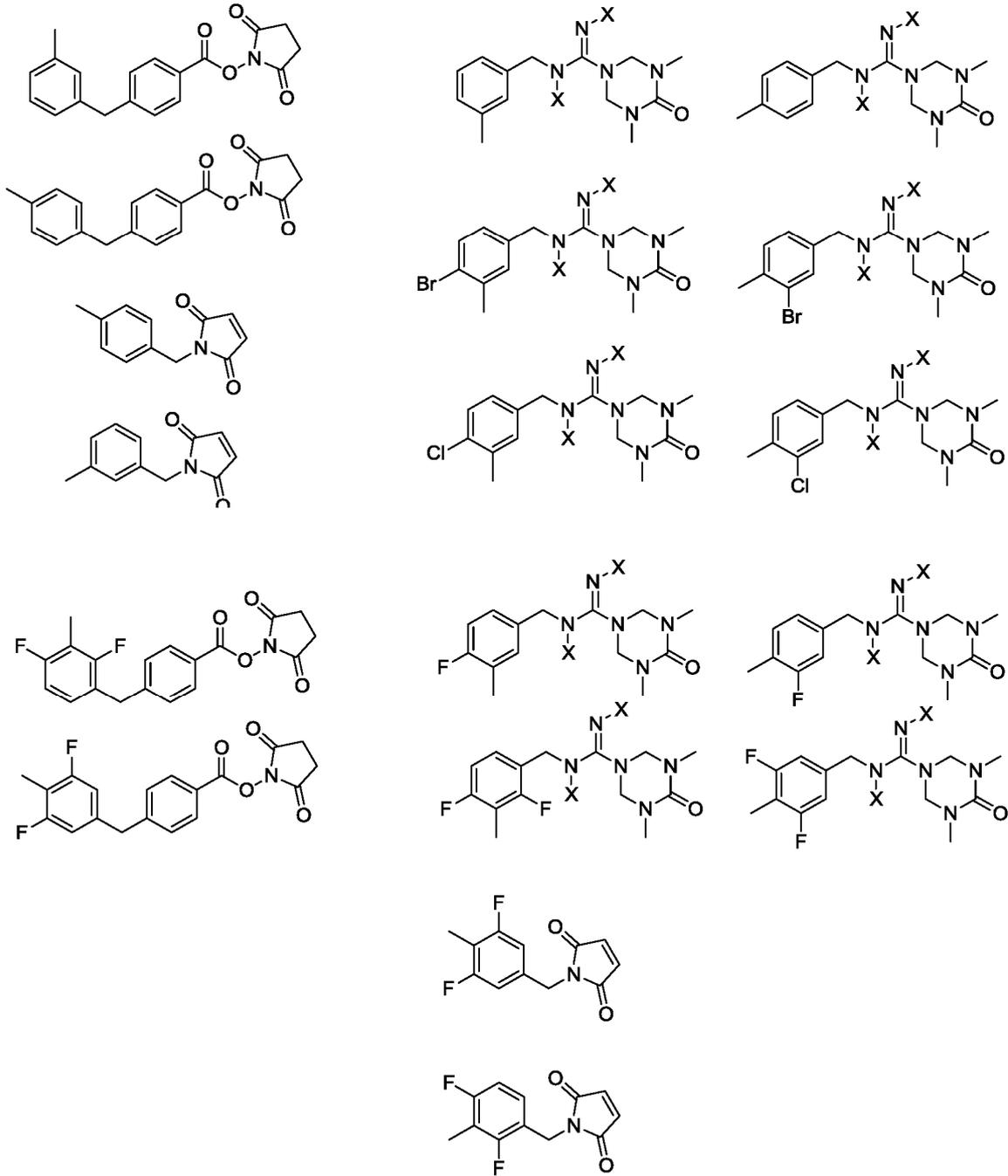


- 45 en el que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo y heteroarilo, o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se juntan para formar un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

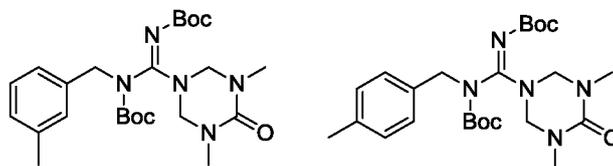
- 50 (8) El método de uno cualquiera de (1)-(7), en el que Ar<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en: un derivado de fenilalanina, derivado de tirosina, derivado de triptófano, derivado de histidina y derivado de estradiol.
- 55

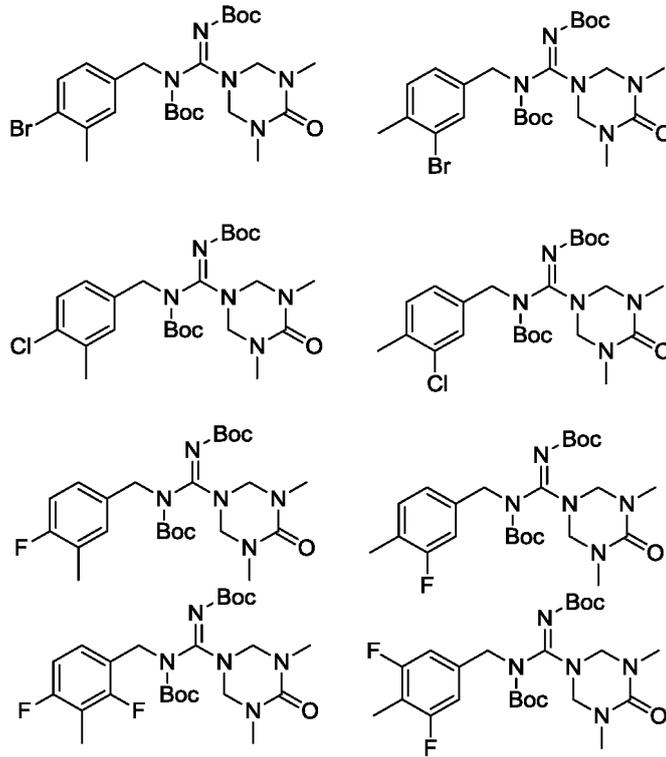
(9) El método de uno cualquiera de (1)-(8), en el que Ar<sub>2</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

10 en los que cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en el que Ar<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

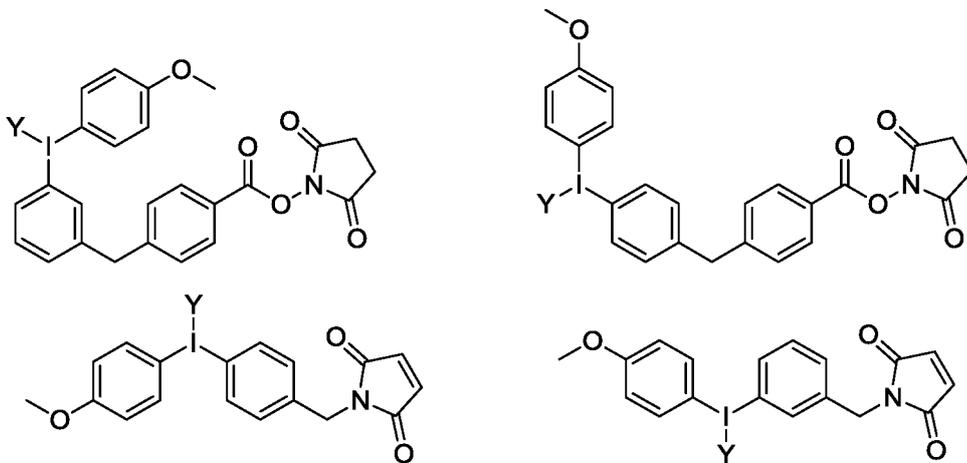
(10) El método de uno cualquiera de (1)-(9), en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en: triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, tosilato, nosilato, brosilato, sulfonato de perfluoroalquilo, tetrafenilborato, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, perclorato, carboxilato de perfluoroalquilo y cloruro.

10

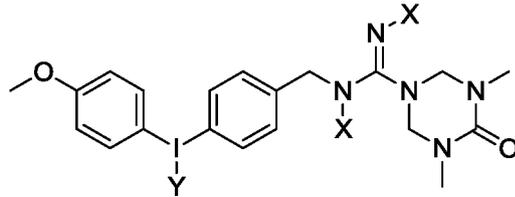
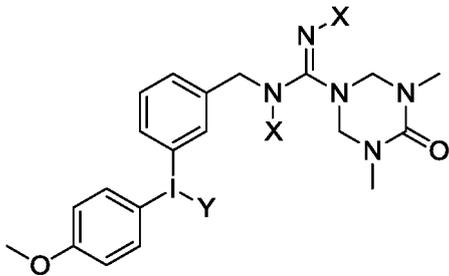
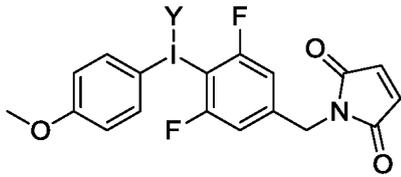
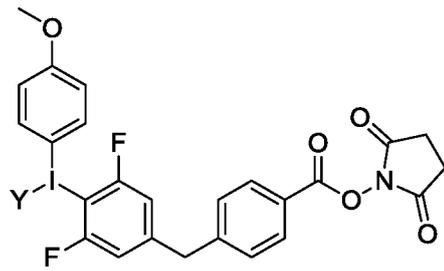
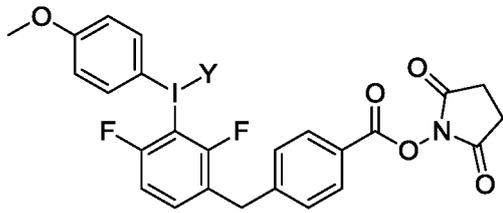
(11) El método de uno cualquiera de (1)-(10), en el que M se selecciona entre el grupo que consiste en: litio, potasio, sodio, cesio, complejos de litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, cationes amonio tetrasustituidos y cationes fosfonio.

15

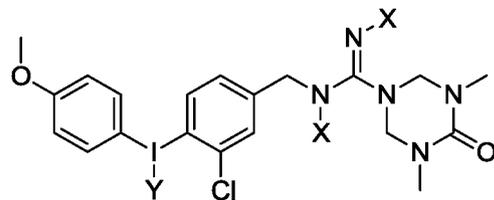
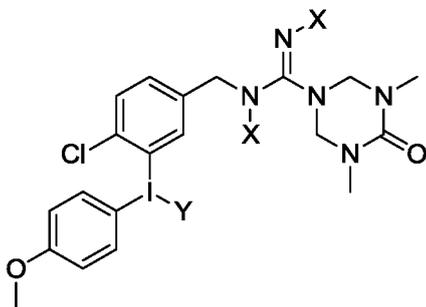
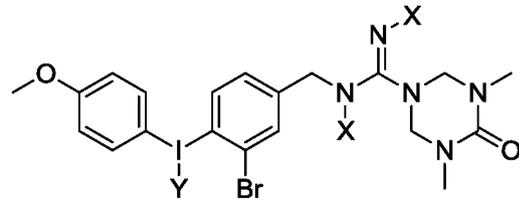
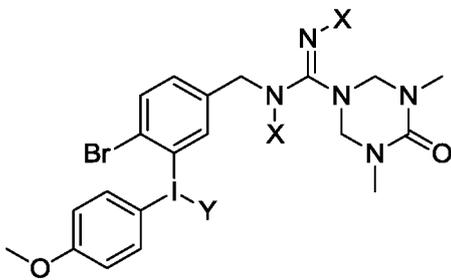
(12) El método de uno cualquiera de (1)-(11), en el que el compuesto de Fórmula (2) se selecciona entre el grupo que consiste en:



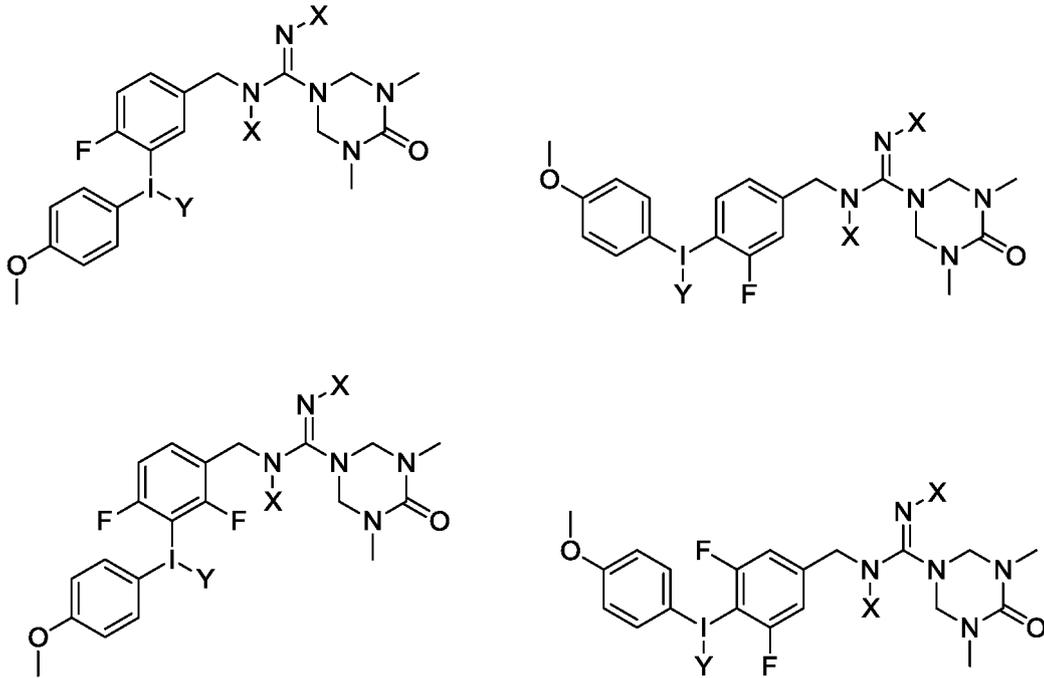
20



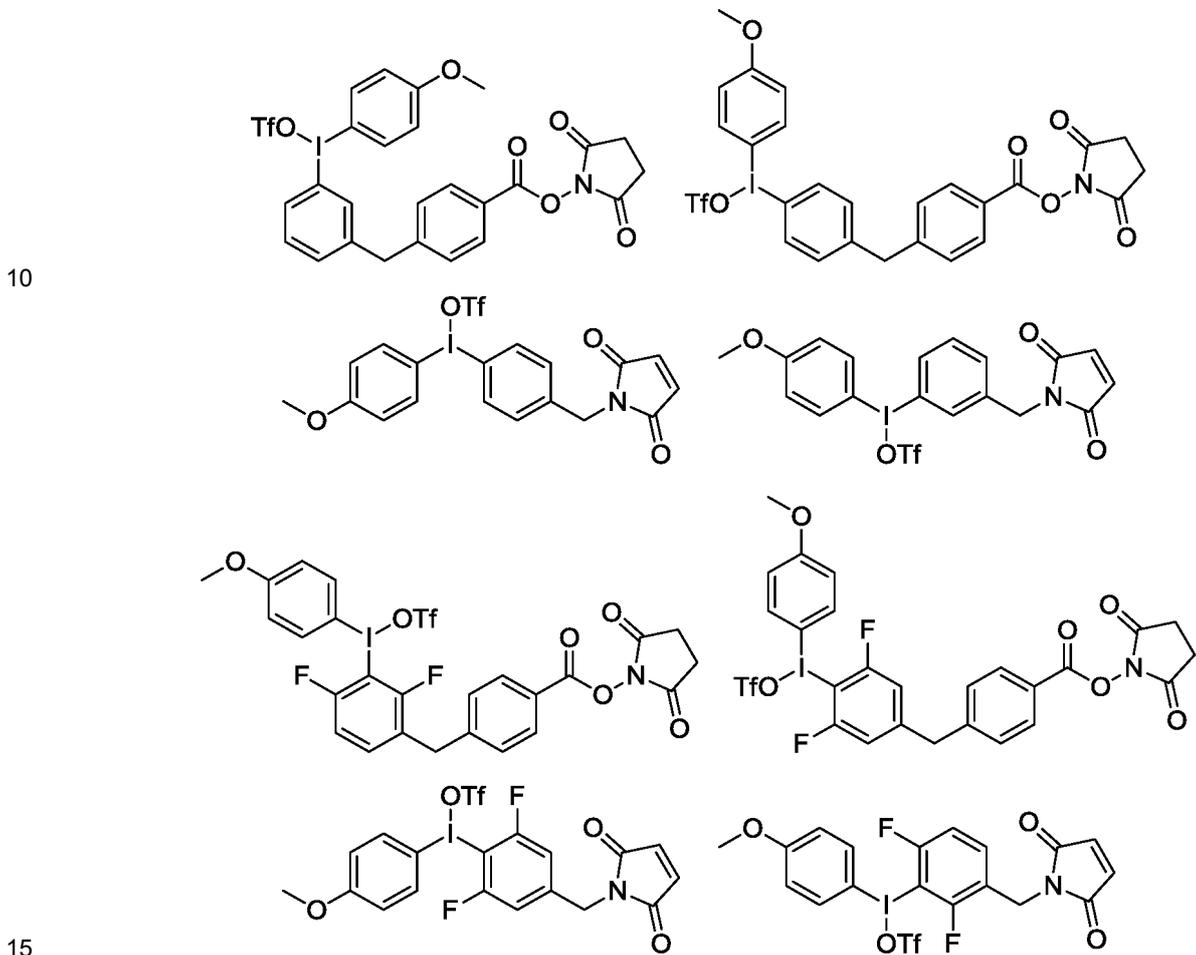
5

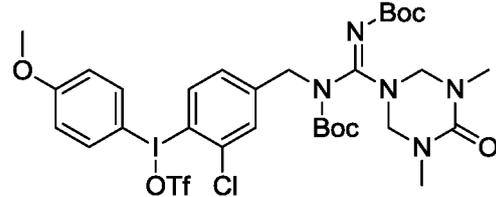
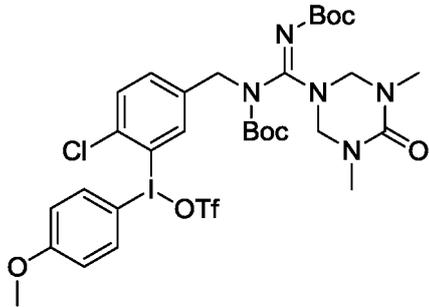
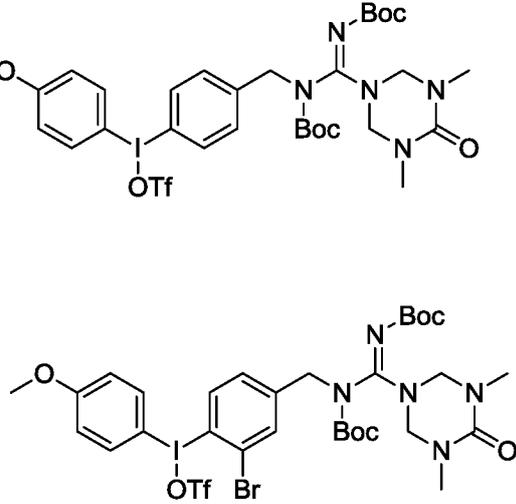
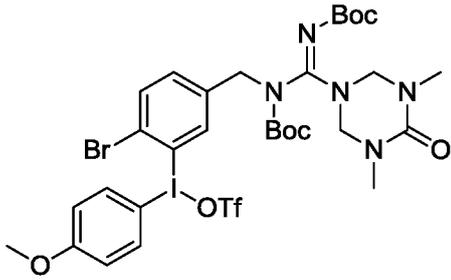
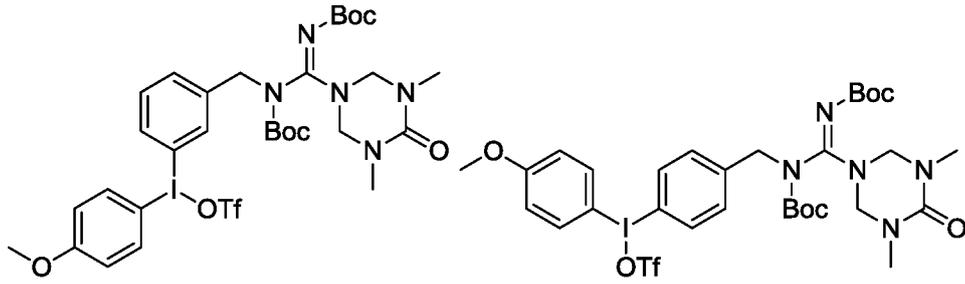


10

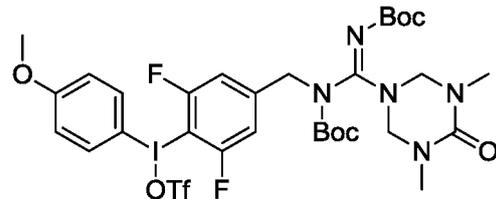
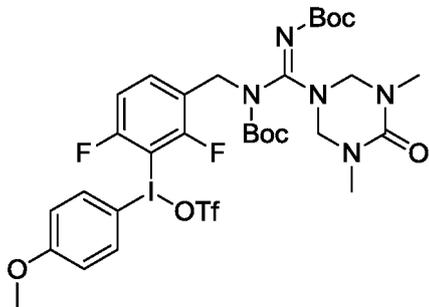
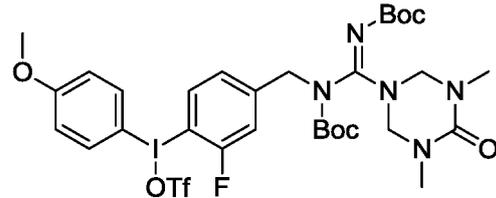
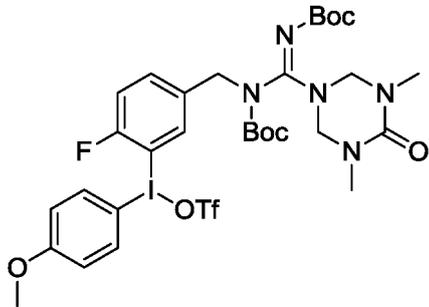


5 en los que cada Y es independientemente un grupo saliente como se ha definido anteriormente; y cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en el que el compuesto de fórmula (2) se selecciona entre el grupo que consiste en:





5

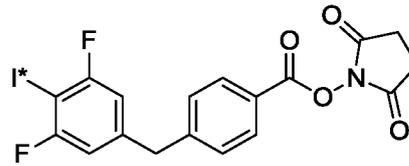
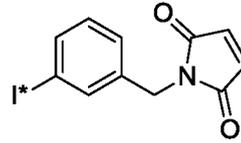
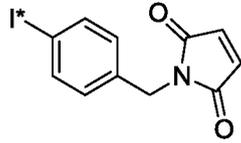
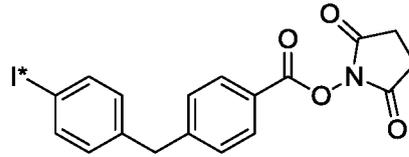
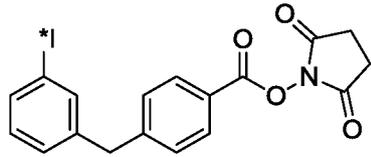


10

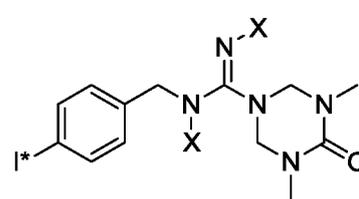
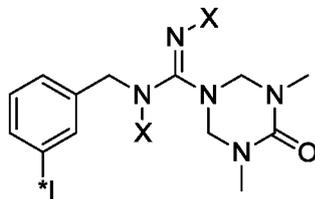
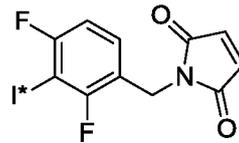
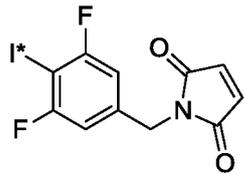
en los que Tf representa triflato y Boc representa t-butoxicarbonilo.

(13) El método de uno cualquiera de (1)-(11), en el que el compuesto de Fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en:

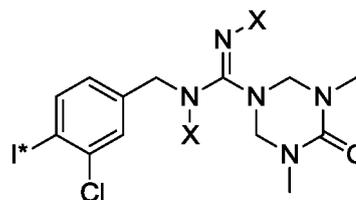
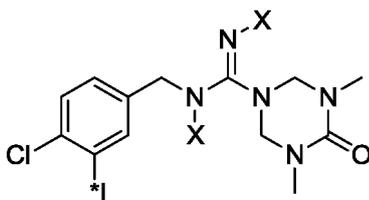
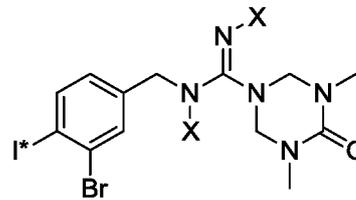
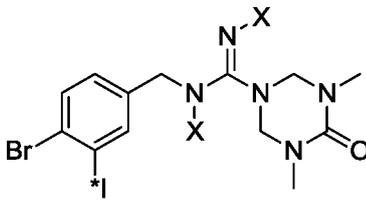
15

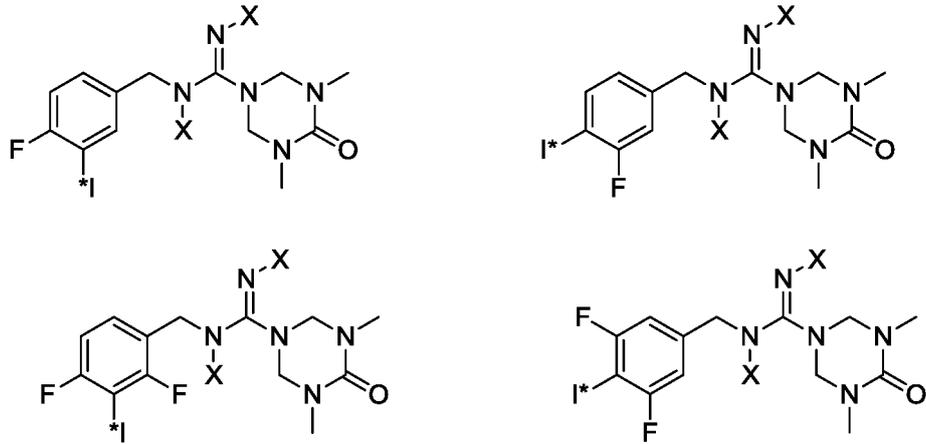


5

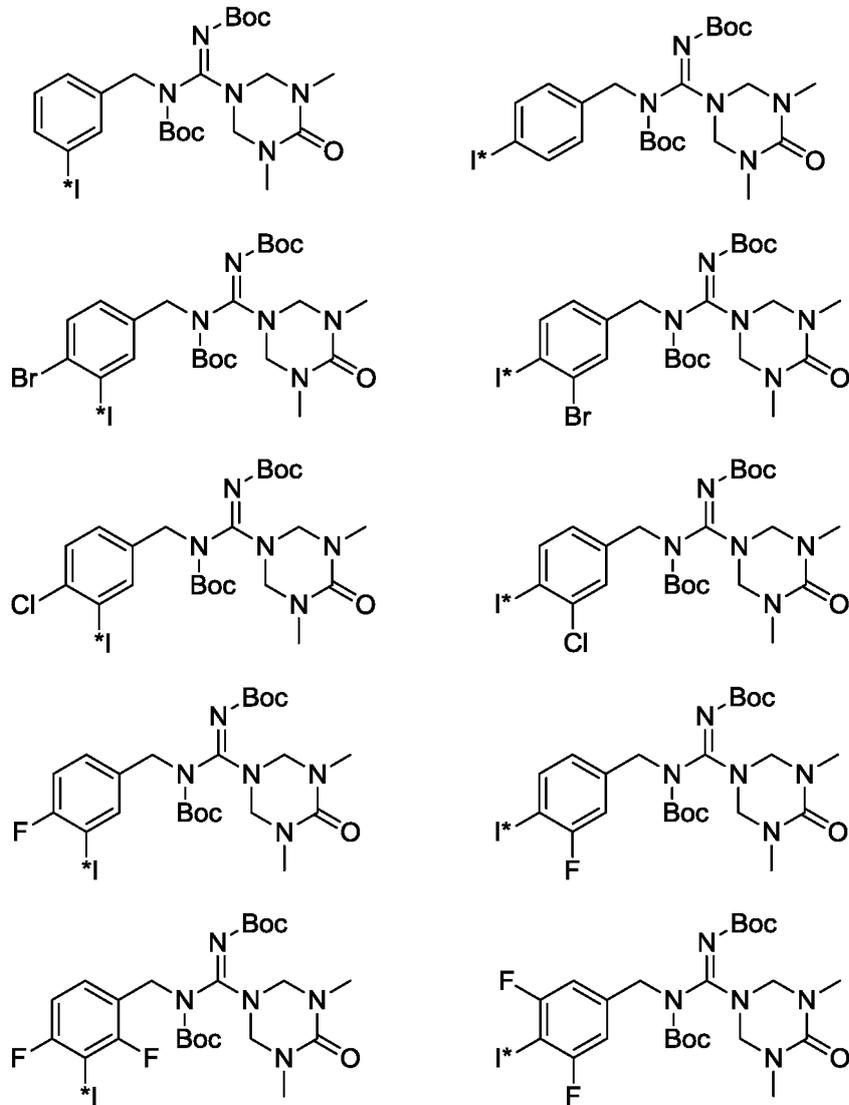


10





5 en los que cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en el que el compuesto de fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en:

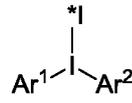


10

15

en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

20 (14) Un compuesto de Fórmula (3):



(3)

en la que:

5

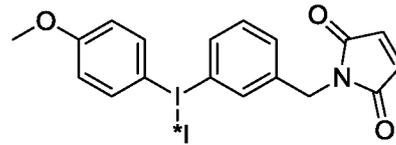
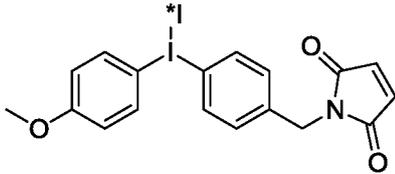
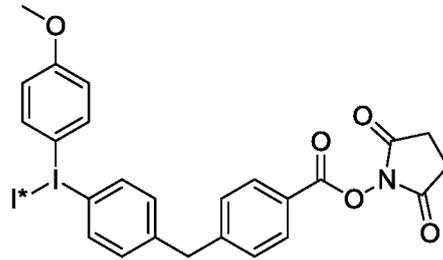
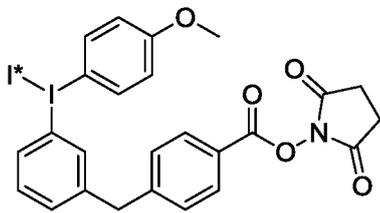
Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y

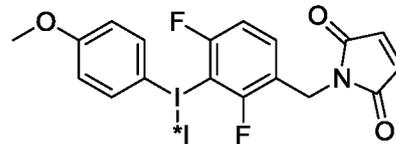
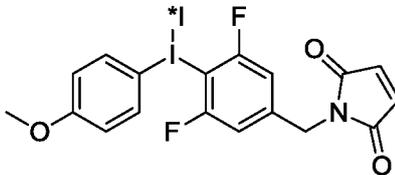
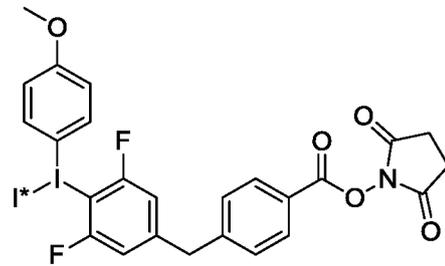
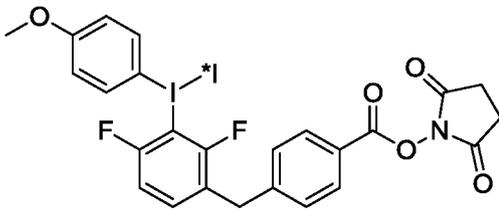
\*I es un isótopo radiactivo de yodo,

10

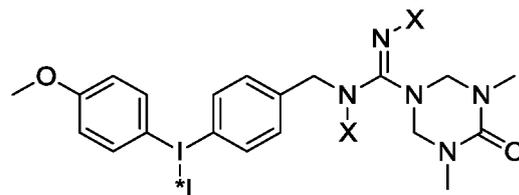
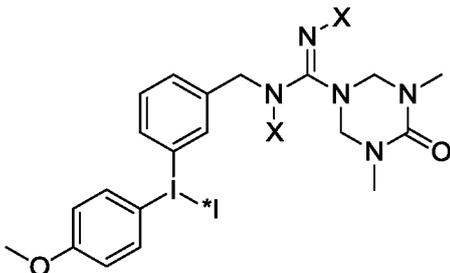
preferentemente en el que el compuesto de fórmula (3) se selecciona entre el grupo que consiste en:

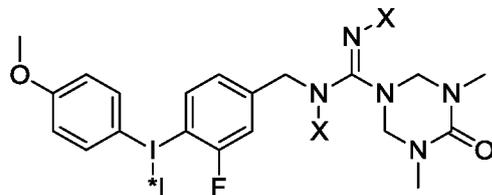
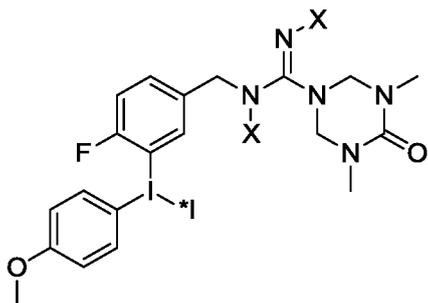
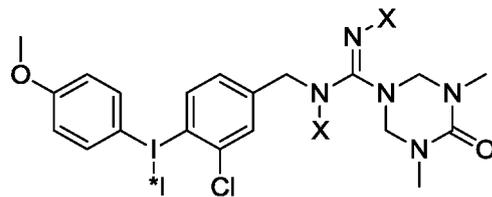
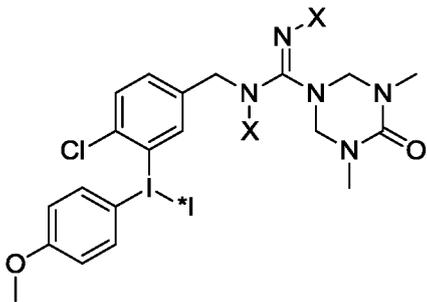
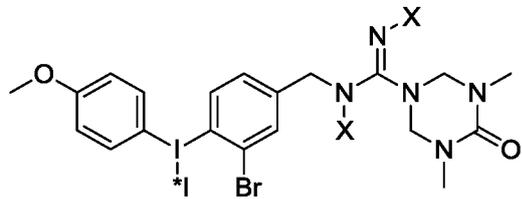
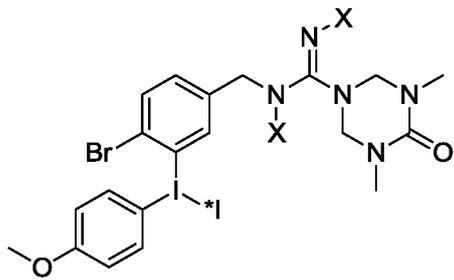


15

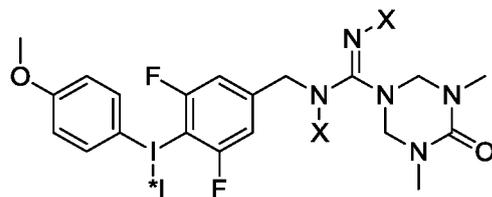
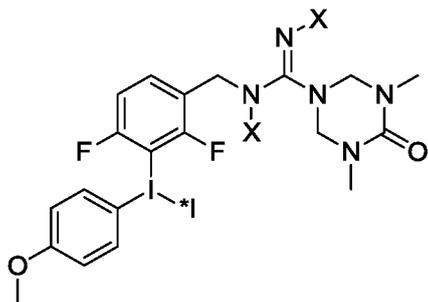


20



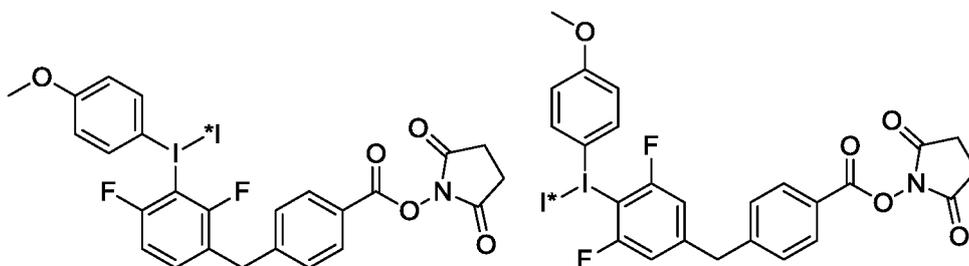
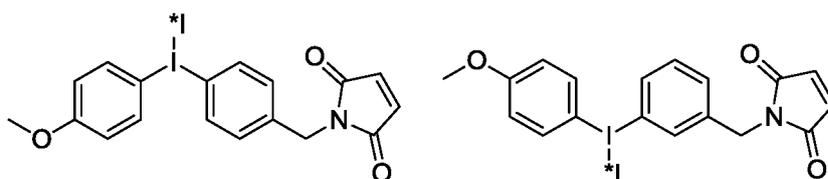
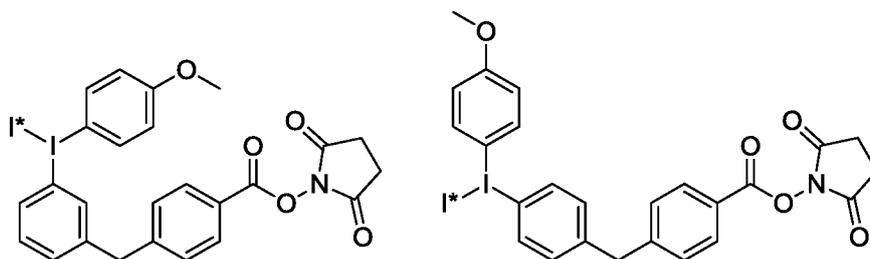


5

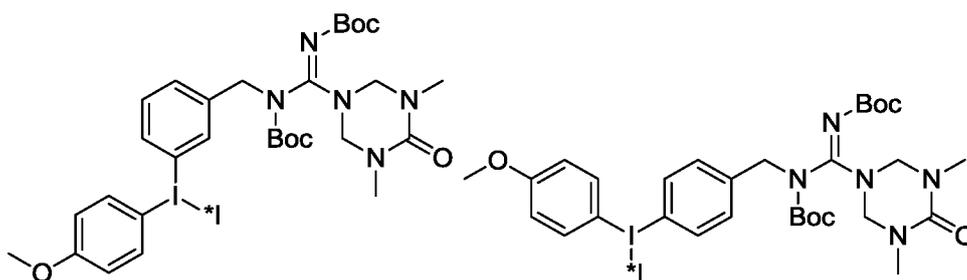
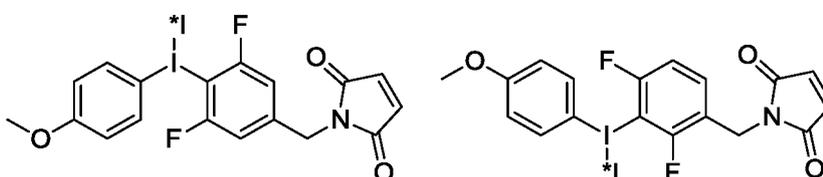


10

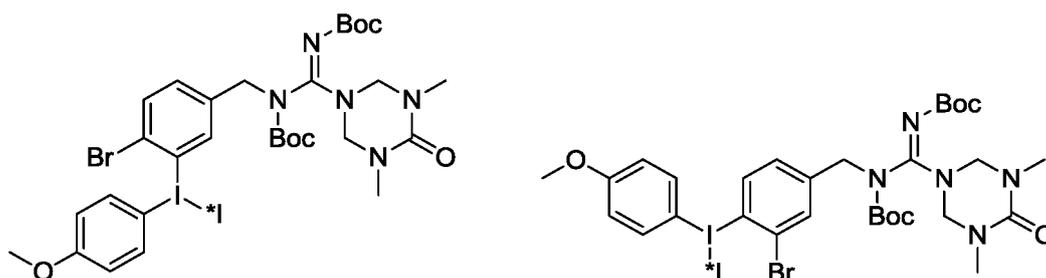
en los que  
 cada X es independientemente un grupo protector,  
 preferentemente en el que el compuesto de fórmula (3) se selecciona entre el grupo que consiste en:

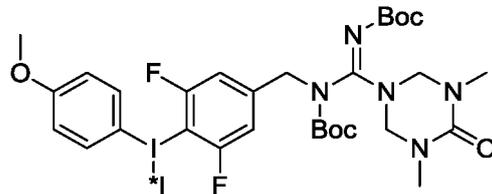
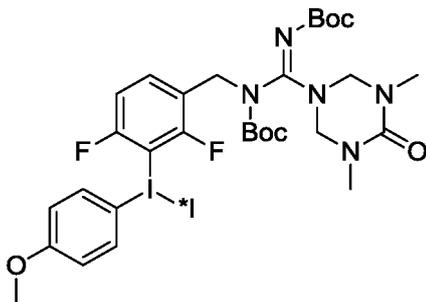
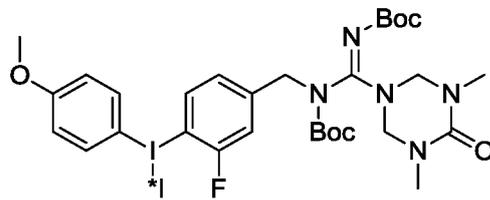
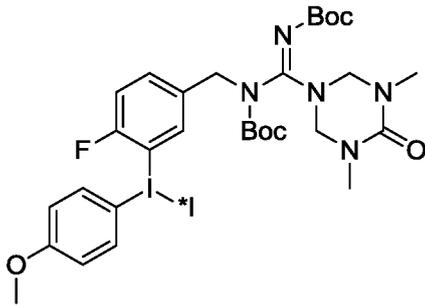
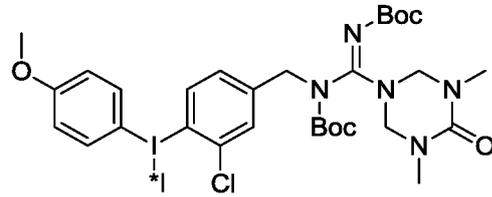
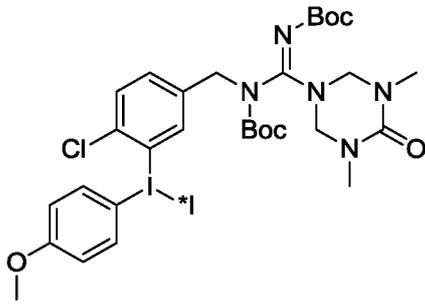


5



10





5

en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

10

(15) Un método para preparar un compuesto de Fórmula (1)

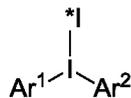


en la que:

15

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
\*I es un isótopo radiactivo del yodo;

comprendiendo el método calentar un compuesto de Fórmula (3):



20

(3)

en la que:

25

Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>; y  
Ar<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente;

en el que la actividad específica del isótopo radiactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.

Salvo que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. En el presente documento se describen métodos y materiales para su uso en la presente invención; otros, métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica también pueden usarse. Los materiales, métodos y ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a partir de las figuras y de las reivindicaciones.

## 10 Descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona un espectro de RMN <sup>1</sup>H representativo que compara la yodación de sales de diarylodonio con fluoración, cloración y bromación.

## 15 Descripción detallada

### *Definiciones*

Salvo que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende de forma habitual una persona normalmente experta en la materia a la que pertenece esta divulgación.

Como se usan en el presente documento, las formas en singular "un", "uno", "una", y "el" o "la", incluyen los referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "alquilo C<sub>x-y</sub>" se refiere a grupos de hidrocarburo saturado sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Los términos "alqueno C<sub>2-y</sub>" y "alquino C<sub>2-y</sub>" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos de longitud análoga y posible sustitución en los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace, respectivamente. En algunas realizaciones, un grupo alquilo, alqueno y/o alquino pueden estar sustituidos con un halógeno, tal como flúor, para dar lugar a la preparación de un "haloalquilo".

En general, el término "arilo" incluye grupos que comprenden una estructura de anillo que tiene carácter aromático, incluyendo anillos con de 5 a 14 átomos de carbono (por ejemplo, grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros, tales como benceno y fenilo). Además, el término "arilo" incluye grupos policíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclico, tal como naftaleno y antraceno. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "heteroarilo" incluye grupos que comprenden una estructura de anillo que tiene carácter aromático, incluyendo anillos con 5 a 14 átomos (por ejemplo, grupos aromáticos de un solo anillo de 5 y 6 miembros) que tienen de uno a cuatro heteroátomos, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Además, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo policíclicos, por ejemplo, tricíclicos, tales como benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indazol o indolizina. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo" y "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo no aromático sustituido o no sustituido de 3 a 7 miembros en el que cada átomo del anillo es carbono. Los términos "carbociclo", "carbociclilo" y "cicloalquilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es carbocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los carbociclilos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 4-metilciclohexilo. Los ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, norbornilo y adamantilo.

El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refiere a estructuras de anillos de 3 a 10 miembros no aromáticos sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos. Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclilos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

El término "sustituido" significa que un átomo o grupo de átomos reemplaza formalmente el hidrógeno como un "sustituyente" unido a otro grupo. Para los grupos arilo y heteroarilo, el término "sustituido", salvo que se indique lo

contrario, se refiere a cualquier nivel de sustitución, a saber, sustitución mono, di, tri, tetra o penta, cuando se permite dicha sustitución. Los sustituyentes se seleccionan independientemente y la sustitución puede estar en cualquier posición químicamente accesible. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un alquilo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un carbocicilo, un heterocicilo, un aralquilo, un heteroaralquilo o un resto aromático o heteroaromático. El experto en la técnica entenderá que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden a su vez estar sustituidos, si es apropiado.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar varias formas estereoquímicas y tautómeros. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

El término "rico en electrones", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo arilo o heteroarilo que se oxida más fácilmente en comparación con un sistema de anillo de referencia. En algunas realizaciones, un sistema de anillo rico en electrones se oxida más fácilmente en comparación con el benceno. En algunas realizaciones, el sistema de anillo arilo o heteroarilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que tienen un valor Hammett  $\sigma_p$  inferior a cero.

#### *Métodos de preparación de sistemas de anillo de arilo y heteroarilo sustituidos*

En el presente documento se proporcionan métodos para preparar sistemas de anillo de arilo y heteroarilo sustituidos usando compuestos de diarylodonio e intermedios. Por ejemplo, las sales de diarylodonio y yoduros de diarylodonio, como se proporciona en el presente documento, pueden sufrir descomposición para preparar yoduros de arilo radiomarcados.

Los métodos para preparar compuestos fluorados usando sales de diarylodonio se describen en los documentos WO 2013/184484; documento WO 2013/003734; y el documento WO 2010/048170.

El fluoruro es el anión de flúor unario más simple y, si bien se conocen múltiples isótopos de flúor, solo es estable el  $^{19}\text{F}$ . El radioisótopo  $^{18}\text{F}$  tiene una semivida de 109,8 minutos y emite positrones durante la desintegración radiactiva. Estructuralmente, y hasta cierto punto químicamente, el ion fluoruro se parece al ion hidróxido. El fluoruro es la base conjugada de un ácido relativamente débil y, por lo tanto, es un nucleófilo duro. Porque es el monoanión más pequeño, el fluoruro forma sales que tienen fuertes enlaces altamente iónicos. Por otra parte, el fluoruro forma enlaces covalentes excepcionalmente fuertes con otros átomos, por ejemplo, la energía del enlace C-F en fluoruro de metilo es de aproximadamente 115 kcal/mol, mientras que el enlace C-I en el yoduro de metilo es de aproximadamente 58 kcal/mol. La alta reactividad del fluoruro en las sales de diarylodonio resulta de una combinación de fuerte energía de par de iones con los cationes I (I<sup>+</sup>) y la alta resistencia del enlace C-F aromático en el producto. El tamaño pequeño y la alta electronegatividad del átomo de F explican muchas de las diferencias entre el flúor y los otros halógenos. Las energías de par de iones para el ion fluoruro son mayores que las de los otros halógenos y estas interacciones de par de iones son los factores clave que determinan la cinética y la termodinámica de las reacciones que implican la transferencia de fluoruro en la solución. (Ion pairing of "weakly-coordinated" fluoride salts H. Sun, B. Wang y S. G. DiMugno, Chemistry Today, 2008, 26: 4-6; Room-Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination: Experimental and Theoretical Studies, H. Sun y S. G. DiMugno, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 2720-2725. También Angew. Chem. 2006, 118, 2786-2791). La alta electronegatividad del fluoruro también significa que, por lo general, no actúa como agente reductor, ya que el potencial de reducción estándar del fluoruro (-2.87 V) está fuera del rango de casi todos los oxidantes químicos ( $\text{F}_2$  es un oxidante extraordinariamente potente).

El yoduro es uno de los aniones monatómicos más grandes. Se le asigna un radio de aproximadamente 206 picómetros. A efectos de comparación, los haluros más ligeros son considerablemente más pequeños: bromuro (196 pm), cloruro (181 pm) y fluoruro (133 pm). En parte debido a su tamaño, el yoduro forma enlaces relativamente débiles con la mayoría de los elementos. Es la base conjugada de un ácido fuerte y, por lo tanto, es probable que se una mucho más pobremente que otros nucleófilos, incluyendo los otros halógenos (véase, por ejemplo, Chun, J-H y Pike, V.W. Eur. J. Org. Chem. (2012) 4541-4547). Yodo, sin embargo, es un agente reductor mucho más fuerte que los otros halógenos y, por lo tanto, es más propenso a formar radicales yodo y diarylyodo.

En el presente documento es un método para preparar un compuesto de Fórmula (1):

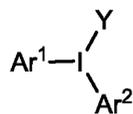


en la que:

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
I \* es un isótopo radioactivo del yodo;

comprendiendo el método:

- 5 (a) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto M\*I, en el que M es un contracción y un compuesto de fórmula (2):



2

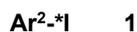
10 en la que:

Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>;  
Y es un grupo saliente; y  
15 Ar<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente; y

(b) calentar la mezcla de reacción de la etapa (a);

en el que la actividad específica del isótopo radioactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.

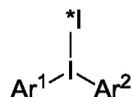
20 En el presente documento se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (1)



25 en la que:

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
\*I es un isótopo radiactivo del yodo;

30 comprendiendo el método calentar un compuesto de Fórmula (3):



(3)

en la que:

35 Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>; y  
Ar<sup>2</sup> es como se ha definido anteriormente;

en el que la actividad específica del isótopo radioactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.

40 En cualquiera de las realizaciones anteriores, el isótopo radioactivo del yodo se puede seleccionar entre el grupo que consiste en: <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el isótopo radiactivo de yodo es <sup>123</sup>I. En algunas realizaciones, el isótopo radiactivo de yodo es <sup>124</sup>I. En algunas realizaciones, el isótopo radiactivo de yodo es <sup>125</sup>I. En algunas realizaciones, el isótopo radiactivo de yodo es <sup>131</sup>I.

45 La actividad específica del isótopo radiactivo del yodo es de al menos aproximadamente 10 mCi/mg. En algunas realizaciones, la actividad específica del radioisótopo del yodo es mayor que aproximadamente 1 Ci/mg. En algunas realizaciones, la actividad específica es mayor que aproximadamente 10 Ci/mg.

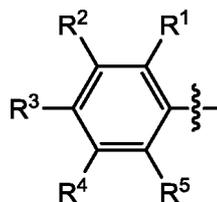
50 Y puede ser cualquier grupo saliente adecuado. En algunas realizaciones, Y es un anión de coordinación débil (es decir, un anión que se coordina solo débilmente con el yodo). Por ejemplo, Y puede ser la base conjugada de un ácido fuerte, por ejemplo, cualquier anión para el cual la pKa del ácido conjugado (H-Y) es menor que aproximadamente 1. Por ejemplo, Y puede ser triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, sulfonato de tolueno (tosilato), sulfonato de nitrofenilo (nosilato), sulfonato de bromofenilo (brosilato), sulfonato de perfluoroalquilo (por ejemplo, sulfonato de perfluoroalquilo C<sub>2-10</sub>), tetrafenilborato, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, perfluoroalquilcarboxilato,  
55 tetrafluoroborato, perchlorato, hexafluoroestibato, hexafluoroestibato y cloruro. En algunas realizaciones, se puede

usar un grupo saliente ligeramente más básico, tal como acetato, triflato o benzoato.

El contraión M puede ser cualquier catión adecuado para yoduro. La elección de M, está fácilmente dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Por ejemplo, M puede elegirse de entre sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo y metal de transición, tales como, por ejemplo, calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Los cationes metálicos también pueden formar complejos con criptandos o éteres corona para aumentar su solubilidad y labilizar el resto yoduro. M también puede incluir sales orgánicas hechas de aminas cuaternizadas derivadas de, por ejemplo, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. En algunas realizaciones, M puede ser un litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, un catión de amonio tetrasustituido o catión fosfonio. Diversas fuentes de fluoruro se pueden usar en la preparación de los compuestos de arilo y heteroarilo fluorados como se proporcionan en el presente documento, incluyendo, pero sin limitaciones, Lil, NaI, KI, CsI, yoduro de tetrabutilamonio y yoduro de tetrametilamonio. En algunas realizaciones, La sal de yoduro se obtendrá en solución acuosa. En algunas realizaciones, la sal de radioyoduro de origen contendrá aditivos, tal como hidróxido de sodio. En ciertos casos, la elección de la fuente de fluoruro dependerá de la funcionalidad presente en el compuesto de Fórmula (2).

En algunas realizaciones, Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de Hammett  $\sigma_p$  inferior a cero (véase, por ejemplo, "A survey of Hammett substituent constants y resonance y field parameters", Corwin. Hansch, A. Leo, R. W. Taft Chem. Rev., 1991, 91 (2), págs. 165-195). En algunas realizaciones, el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>C<sub>10</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo, y heteroarilo.

Ejemplos de Ar<sup>1</sup> incluyen:



en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>C<sub>10</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo y heteroarilo, o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> se juntan para formar un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

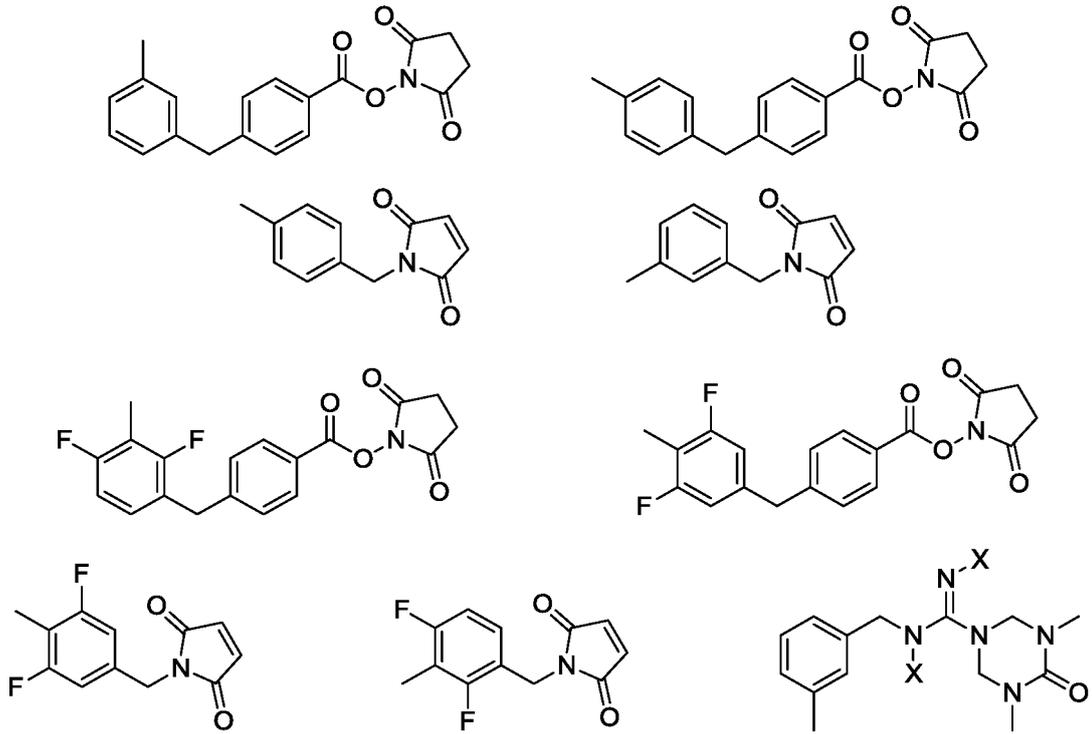
En algunas realizaciones, Ar<sup>1</sup> puede estar sustituido con un soporte sólido. Un "soporte sólido" puede ser cualquier soporte en fase sólida adecuado que sea insoluble en cualquier disolvente que se use en el proceso, pero que pueda unirse covalentemente (por ejemplo, directamente a Ar<sup>1</sup> o mediante un enlazador). Los ejemplos de soportes sólidos adecuados incluyen polímeros tales como poliestireno (que puede ser injertado en bloque, por ejemplo con polietilenglicol), poliacrilamida, o polipropileno o vidrio o silicio recubierto con dicho polímero. El soporte sólido puede estar en forma de pequeñas partículas individuales, tales como perlas o pernos, o como recubrimiento sobre la superficie interna de un vaso de reacción, por ejemplo, un cartucho o un vaso microfabricado. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0092441.

En algunas realizaciones, el soporte sólido está unido covalentemente a Ar<sup>1</sup> mediante el uso de un enlazador. Un "enlazador" puede ser cualquier grupo orgánico adecuado que sirve para espaciar el Ar<sup>1</sup> desde la estructura de soporte sólida para maximizar la reactividad. Por ejemplo, un enlazador puede incluir un alquilo C<sub>1-20</sub> o alcoxi C<sub>1-20</sub>, unido al soporte sólido, por ejemplo, a través de un éter amida o un enlace sulfonamida para facilitar la síntesis. El enlazador puede ser también un enlazador de polietilenglicol (PEG). Ejemplos de tales enlazadores son bien conocidos por los expertos en la técnica de la química en fase sólida.

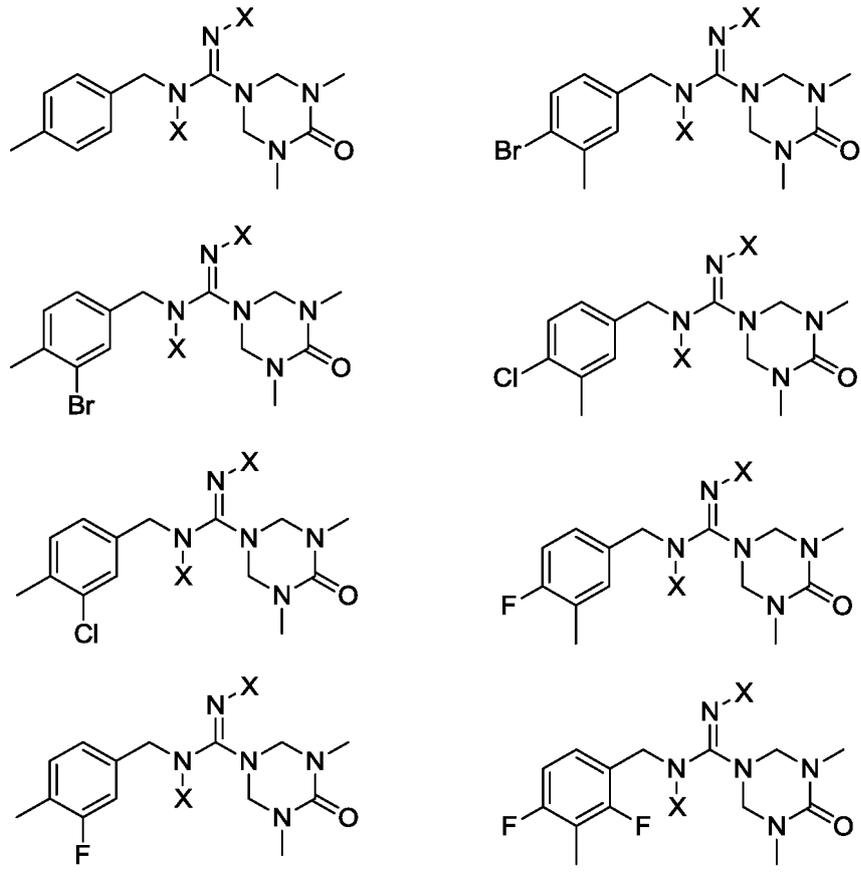
Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse con diversos sistemas de anillo de arilo y heteroarilo. Como entenderán los expertos en la materia, para llevar a cabo una sustitución nucleófila eficiente de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo descritos en el presente documento, Es necesario que Ar<sup>1</sup> sea más fácilmente oxidado (es decir, más rico en electrones) que Ar<sup>2</sup>. Dentro de ese límite, sin embargo, el resto Ar<sup>2</sup> puede ser cualquier sistema de anillo arilo o heteroarilo en el que se desee la sustitución por un radioisótopo de yodo. Por ejemplo, Ar<sup>2</sup> puede ser un derivado de fenilalanina, tirosina, triptófano o histidina y un derivado de estradiol.

En algunas realizaciones, Ar<sup>2</sup> puede elegirse de entre:

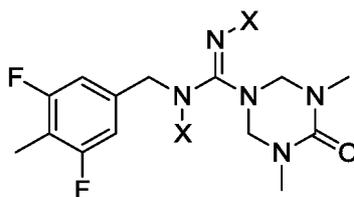
5



10

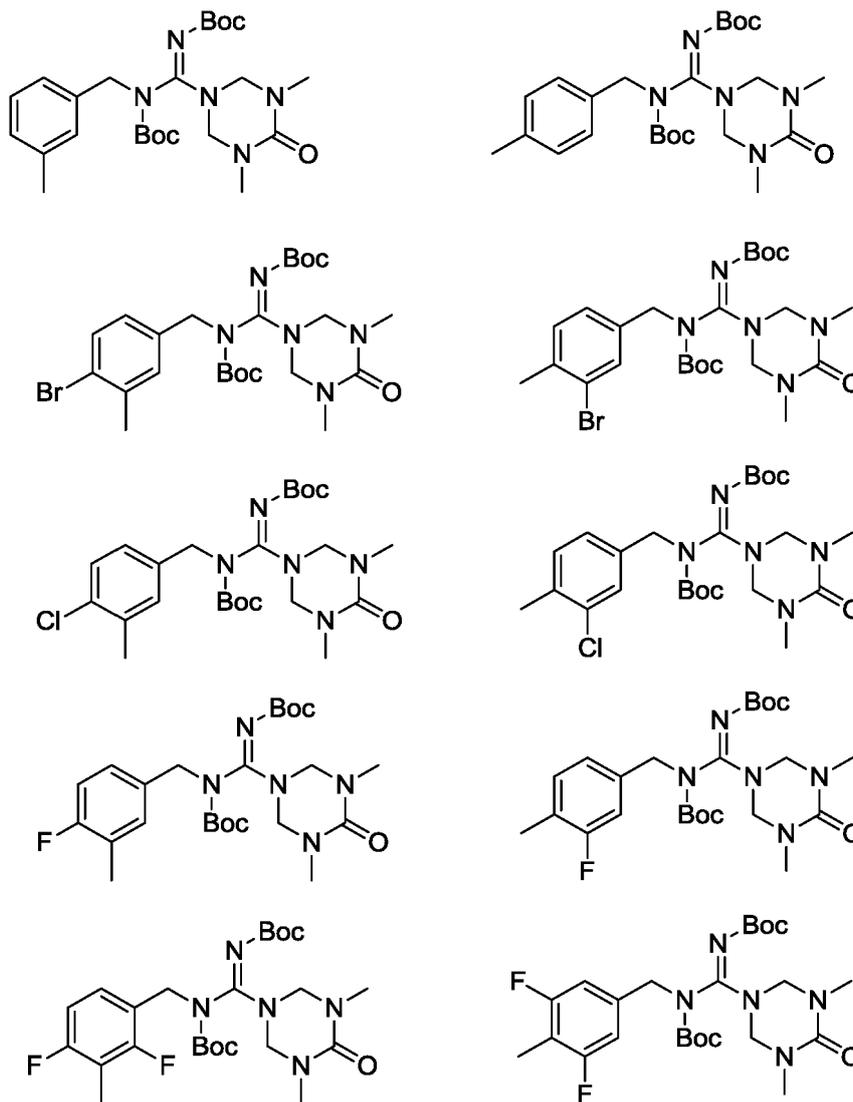


15



en los que cada X es independientemente un grupo protector. Por ejemplo, Ar<sup>2</sup> se puede seleccionar del grupo que consiste en:

5



10

15

Los grupos protectores pueden ser un sustituyente temporal que protege un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. La elección del grupo protector concreto usado está dentro del conocimiento de un experto habitual en la materia. Una serie de consideraciones pueden determinar la elección del grupo protector, incluyendo, pero sin limitación, el grupo funcional que se está protegiendo, otra funcionalidad presente en la molécula, las condiciones de reacción en cada etapa de la secuencia sintética, otros grupos protectores presentes en la molécula, la tolerancia del grupo funcional a las condiciones requeridas para eliminar el grupo protector y las condiciones de reacción para la descomposición térmica de los compuestos proporcionados en el presente documento. El campo de la química de los grupos protectores se ha revisado (Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>a</sup> ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

20

Por ejemplo, los grupos protectores para las aminas incluyen, aunque sin limitación, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), 2- (4-trifluorometilfenilsulfonil)etoxicarbonilo (Tsc), 1-

25

adamantiloxicarbonilo (Adoc), 2-adamantilcarbonilo (2-Adoc), 2,4-dimetilpent-3-iloxicarbonilo (Doc), ciclohexiloxicarbonilo (Hoc), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TcBOC), vinilo, 2-cloroetilo, 2-fenilsulfonietilo, alilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, difenil-4-piridilmetilo, N',N'-dimetilhidracinilo, metoximetilo, t-butoximetilo (Bum), benciloximetilo (BOM) o 2-tetrahidropiranilo (THP).

5

Los ácidos carboxílicos pueden protegerse como sus ésteres de alquilo, alilo o bencilo, entre otros grupos.

Los alcoholes pueden protegerse como ésteres, tal como acetilo, benzoílo o pivaloílo, o como éteres. Los ejemplos de grupos protectores de éter para alcoholes incluyen, pero sin limitaciones, alquilo, alilo, bencilo, metoximetilo (MOM), t-butoximetilo, tetrahidropiranilo (THP), p-metoxibencilo (PMB), tritilo y metoxietoximetilo (MEM).

10

En algunas realizaciones, los grupos protectores son grupos protectores lábiles a ácidos.

En algunas realizaciones, los grupos protectores son grupos protectores lábiles a bases.

15

En algunas realizaciones, los grupos protectores son grupos protectores lábiles a ácidos, que se pueden eliminar fácilmente al final de todas las etapas sintéticas en condiciones de desprotección ácidas.

Los métodos proporcionados en el presente documento pueden realizarse en presencia de un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico). Por ejemplo, la reacción se puede realizar en presencia de un disolvente polar, un disolvente no polar o una mezcla de los mismos. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción en la etapa (a) comprende además un disolvente aprótico como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente polar. En algunas realizaciones, el disolvente se elimina de la mezcla de reacción antes de la etapa (b). En algunas realizaciones, la mezcla de reacción en la etapa (b) comprende además un disolvente (por ejemplo, un disolvente aprótico). En algunas realizaciones, el disolvente comprende un disolvente no polar.

20

25

En algunas realizaciones, el método puede incluir hacer reaccionar en un disolvente polar un compuesto M\*1, en el que M es un contraion y un compuesto de fórmula (2). El disolvente polar se puede eliminar de la mezcla de reacción después de completar la reacción. La mezcla restante puede combinarse después con un disolvente no polar y se calienta para producir un compuesto de Fórmula (1).

30

En algunas realizaciones, el método descrito puede incluir calentar una mezcla que comprende un disolvente no polar, un compuesto M\*1 y un compuesto de Fórmula (2). Por ejemplo, el método puede incluir calentar una mezcla que comprende un disolvente polar y no polar, un compuesto M\*1 y un compuesto de Fórmula (2). En algunas de dichas realizaciones, el disolvente no polar incluye tolueno y el disolvente polar incluye acetonitrilo.

35

En algunas realizaciones, la solución no polar de la mezcla de reacción de M\*1 y un compuesto de Fórmula (2) se puede filtrar antes de calentar. La etapa de filtración puede eliminar cualquier material insoluble (por ejemplo, sales insolubles) que permanecen en la mezcla de reacción. En algunas realizaciones, el disolvente se puede eliminar del filtrado antes de calentarlo (es decir, el residuo se puede calentar solo).

40

En realizaciones adicionales, la solución no polar de la mezcla de reacción de M\*1 y un compuesto de Fórmula (2) se puede filtrar antes de calentar, el disolvente no polar puede eliminarse (por ejemplo, por evaporación) y el calentamiento de la muestra puede realizarse en un disolvente diferente.

45

En algunas realizaciones, las sales contaminantes se eliminan de la solución de la mezcla de reacción de M\*1 y un compuesto de Fórmula (2) en la solución polar o no polar mediante cromatografía. Por ejemplo, las sales contaminantes pueden eliminarse por exclusión por tamaño, filtración en gel, fase inversa, u otro método cromatográfico previo al calentamiento.

50

Un disolvente no polar puede ser cualquier disolvente que tenga una constante dieléctrica de menos de aproximadamente 10. Ejemplos de disolventes no polares incluyen benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenceno y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente aprótico comprende tolueno.

55

Un disolvente no polar es un disolvente que tiene una constante dieléctrica de más de aproximadamente 10. Ejemplos de disolventes polares incluyen acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzotrifluoruro, dimetoxietano, diglima, éter dietílico, éter dibutílico y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente aprótico comprende acetonitrilo.

60

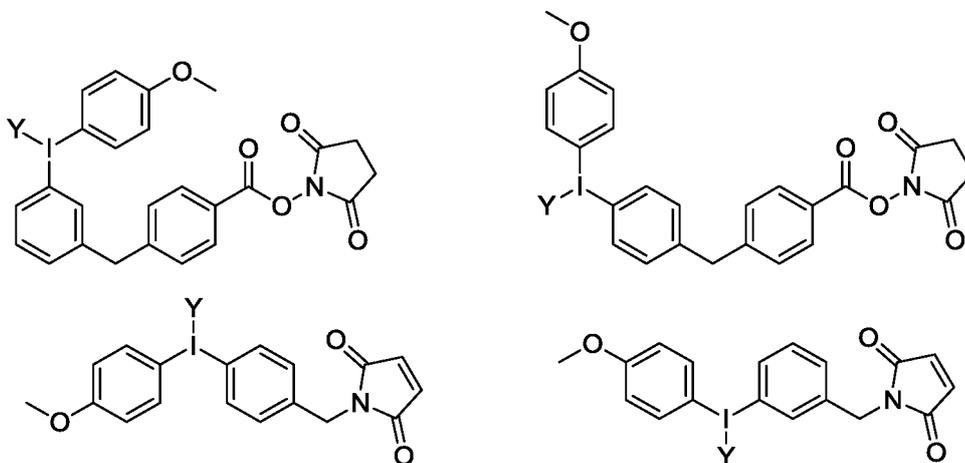
En algunas realizaciones, el disolvente aprótico es una mezcla de un disolvente polar y no polar. Sin quedar ligado a teoría alguna, se cree que la reacción avanza más rápido en presencia de un disolvente no polar, mientras que un disolvente polar ayuda a mantener la solubilidad de los diversos reactivos. En algunas realizaciones, el disolvente aprótico es una mezcla de un disolvente polar y no polar en el que la mezcla está compuesta por aproximadamente un 95 % de disolvente polar y aproximadamente un 5 % de disolvente no polar, aproximadamente un 90 % de

65

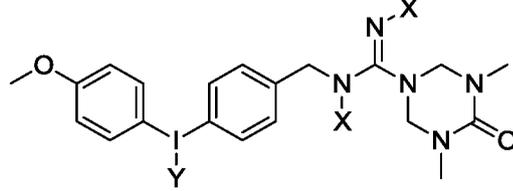
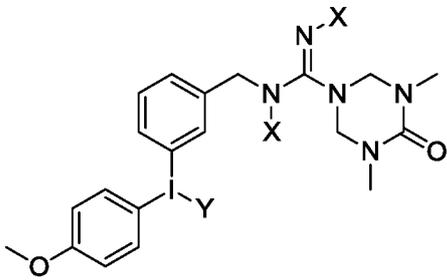
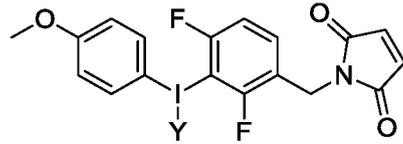
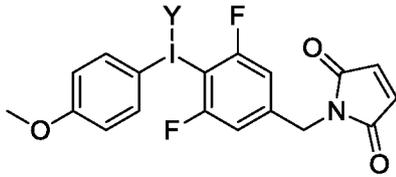
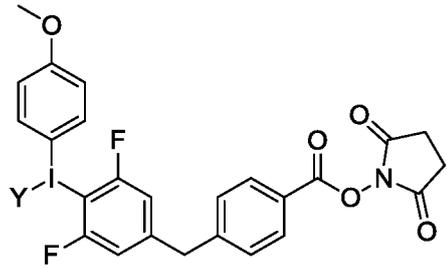
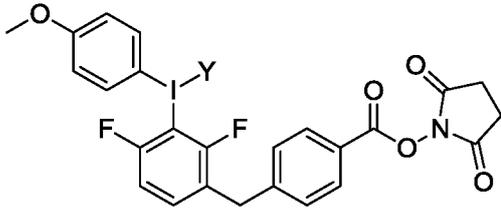
disolvente polar y aproximadamente un 10 % de disolvente no polar; aproximadamente un 85 % de disolvente polar y aproximadamente un 15 % de disolvente no polar; aproximadamente un 80 % de disolvente polar y aproximadamente un 20 % de disolvente no polar; aproximadamente un 75 % de disolvente polar y aproximadamente un 25 % de disolvente no polar; aproximadamente un 70 % de disolvente polar y aproximadamente un 30 % de disolvente no polar; aproximadamente un 65 % de disolvente polar y aproximadamente un 35 % de disolvente no polar; aproximadamente un 60 % de disolvente polar y aproximadamente un 40 % de disolvente no polar; aproximadamente un 55 % de disolvente polar y aproximadamente un 45 % de disolvente no polar; aproximadamente un 50 % de disolvente polar y aproximadamente un 50 % de disolvente no polar; aproximadamente un 45 % de disolvente polar y aproximadamente un 55 % de disolvente no polar; aproximadamente un 60 % de disolvente polar y aproximadamente un 40 % de disolvente no polar; aproximadamente un 55 % de disolvente polar y aproximadamente un 45 % de disolvente no polar; aproximadamente un 45 % de disolvente polar y aproximadamente un 55 % de disolvente no polar; aproximadamente un 40 % de disolvente polar y aproximadamente un 60 % de disolvente no polar; aproximadamente un 35 % de disolvente polar y aproximadamente un 65 % de disolvente no polar; aproximadamente un 30 % de disolvente polar y aproximadamente un 70 % de disolvente no polar; aproximadamente un 25 % de disolvente polar y aproximadamente un 75 % de disolvente no polar; aproximadamente un 20 % de disolvente polar y aproximadamente un 80 % de disolvente no polar; aproximadamente un 15 % de disolvente polar y aproximadamente un 85 % de disolvente no polar; aproximadamente un 10 % de disolvente polar y aproximadamente un 90 % de disolvente no polar; o aproximadamente un 5 % de disolvente polar y aproximadamente un 95 % de disolvente no polar. En algunas realizaciones, el disolvente aprótico es una mezcla que tiene de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % de disolvente polar y de aproximadamente 80 % a aproximadamente 95 % de disolvente no polar. Por ejemplo, la mezcla puede incluir aproximadamente un 10 % de disolvente polar y aproximadamente un 90 % de disolvente no polar. En algunas realizaciones, el disolvente polar es acetonitrilo y el disolvente no polar es tolueno.

El calentamiento puede realizarse por medios convencionales (por ejemplo, baño de calentamiento, horno, pistola de calor, placa caliente, quemador Bunsen, manta de calentamiento y similares), mediante el uso de microondas o mediante pirólisis ultrarrápida. Normalmente, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura que oscila entre aproximadamente 25 °C a aproximadamente 250 °C (por ejemplo, entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 200 °C, de 100 °C a aproximadamente 200 °C, de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 170 °C, de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 160 °C, de aproximadamente 120 °C a aproximadamente 150 °C y de aproximadamente 130 °C a aproximadamente 150 °C). En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 140 °C. El calentamiento se puede producir durante el tiempo necesario para completar la reacción. Por ejemplo, el calentamiento puede producirse desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 12 horas (por ejemplo, aproximadamente 2 segundos, aproximadamente 5 segundos, aproximadamente 10 segundos, aproximadamente 30 segundos, aproximadamente 1 minuto, aproximadamente 90 segundos, aproximadamente 2 minutos, aproximadamente 3 minutos, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 8 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 12 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 10 horas y aproximadamente 12 horas). En algunas realizaciones, el calentamiento puede producirse desde aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 2 horas.

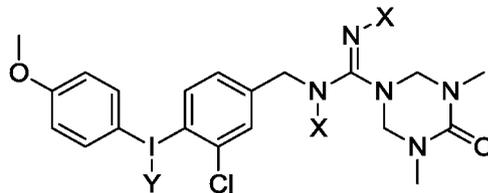
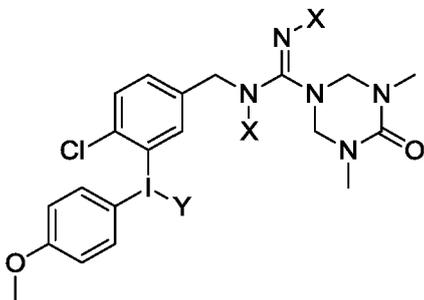
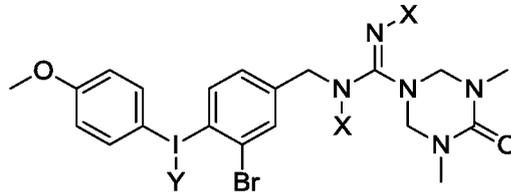
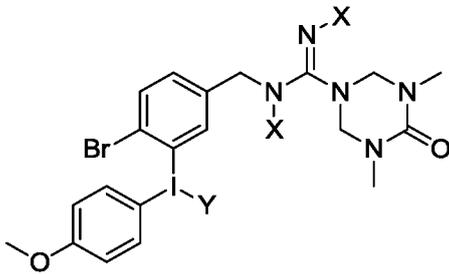
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (2) se selecciona entre el grupo que consiste en:



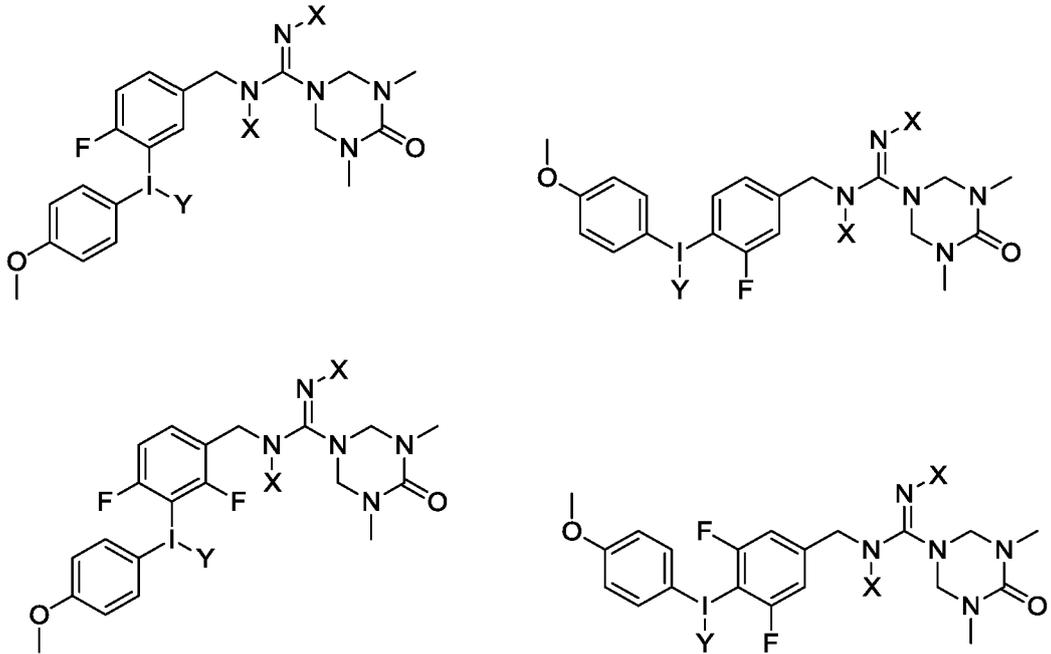
50



5

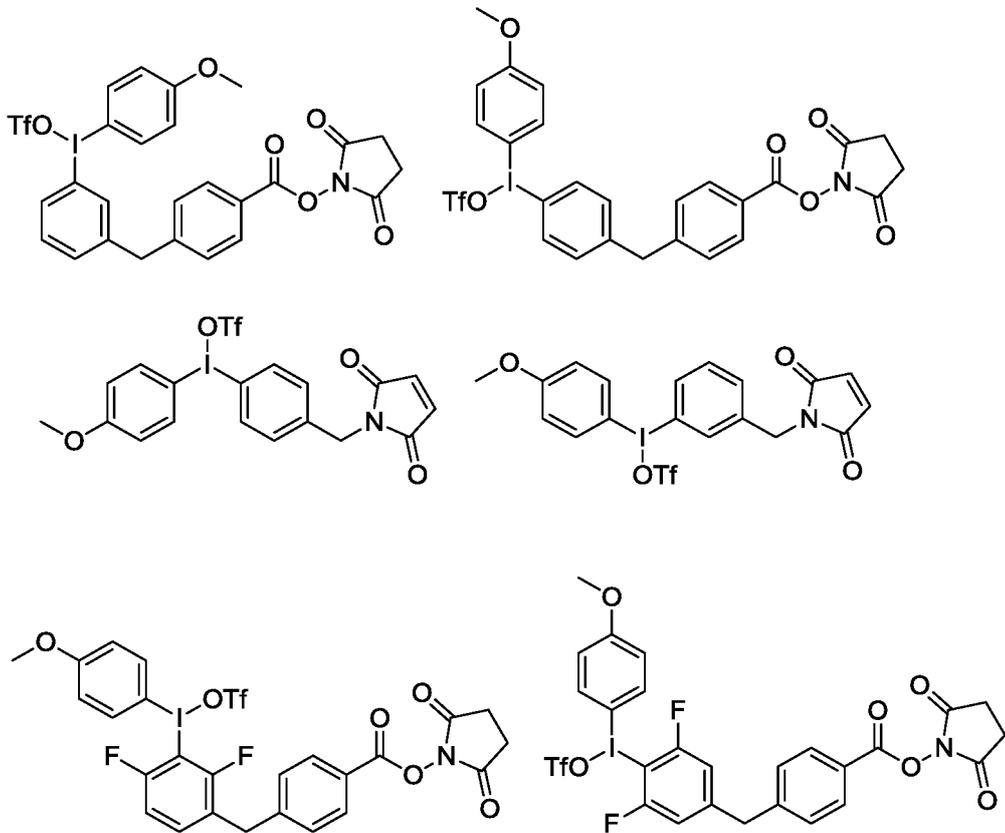


10

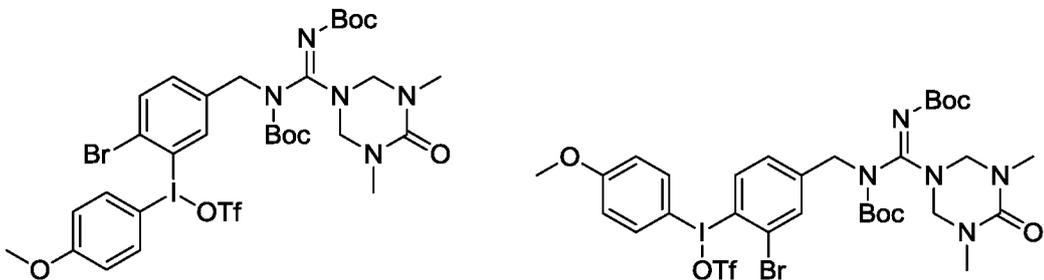
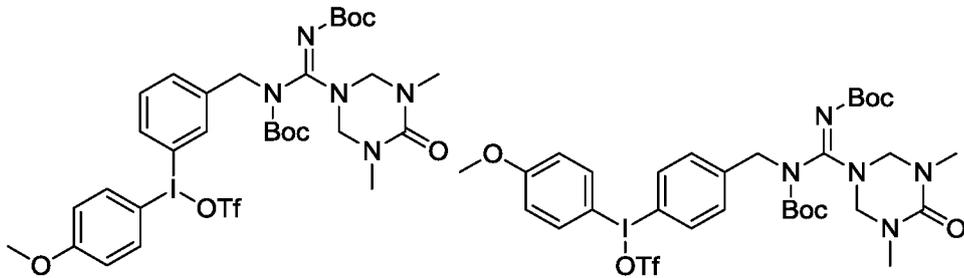
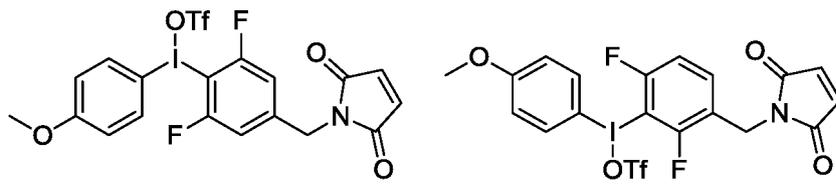


5 en los que cada Y es independientemente un grupo saliente como se ha definido anteriormente; y cada X es independientemente un grupo protector.

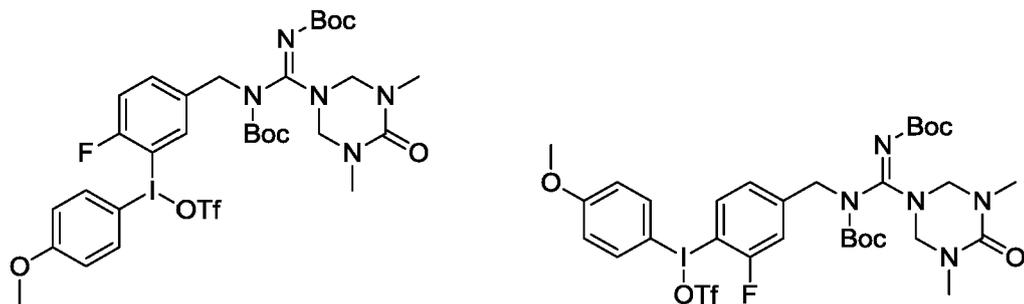
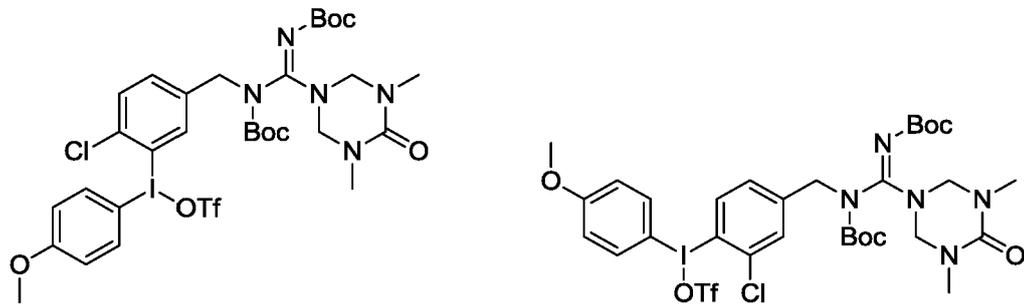
Por ejemplo, Un compuesto de Fórmula (2) se puede seleccionar del grupo que consiste en:



10

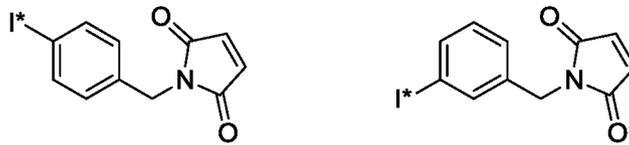
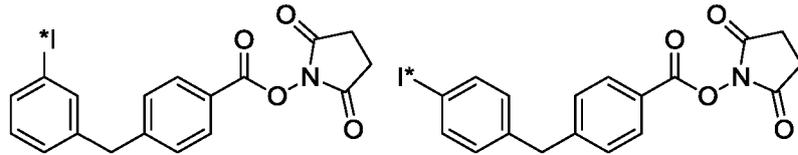
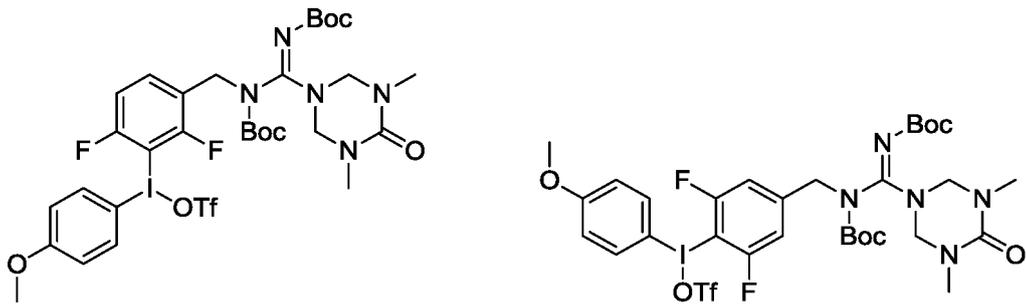


5

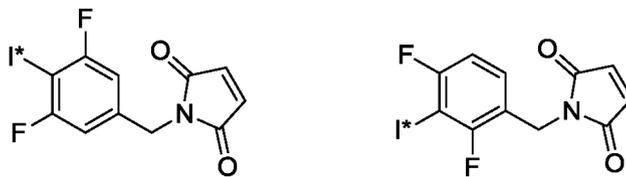


10

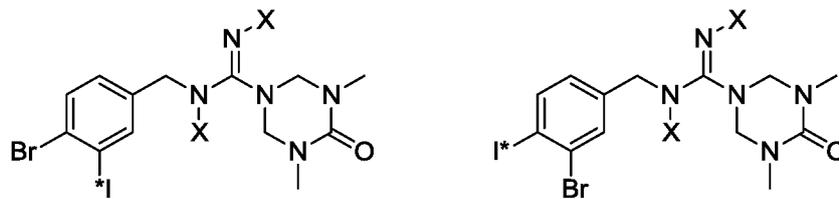
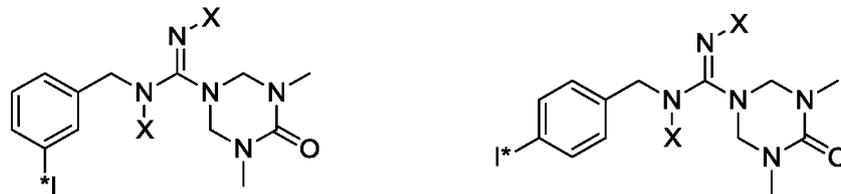
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en:

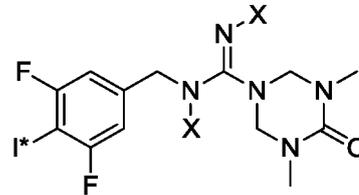
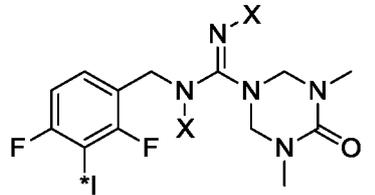
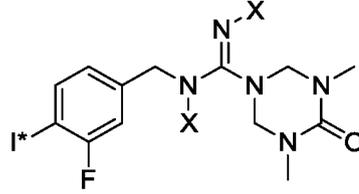
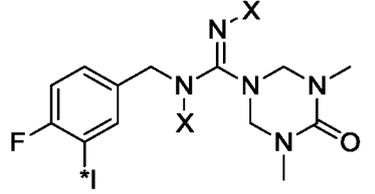
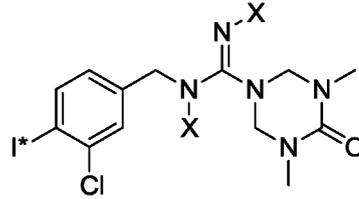
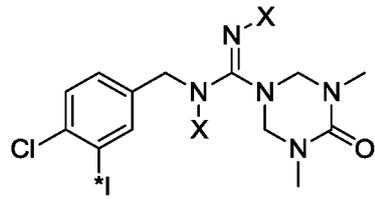


5



10



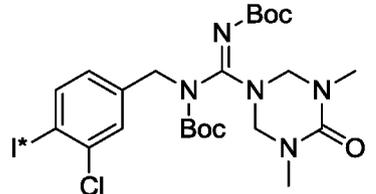
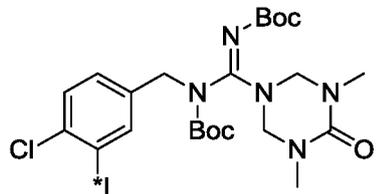
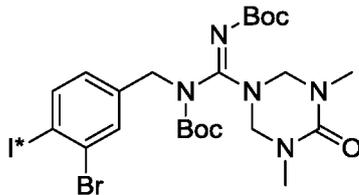
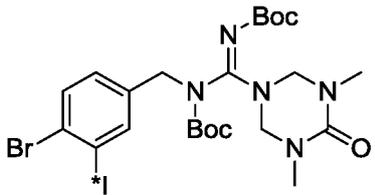
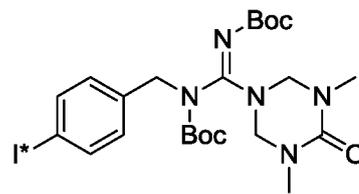
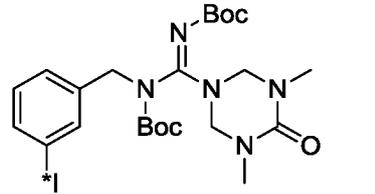


5

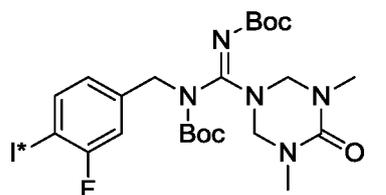
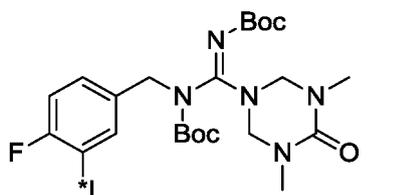
en los que cada X es independientemente un grupo protector.

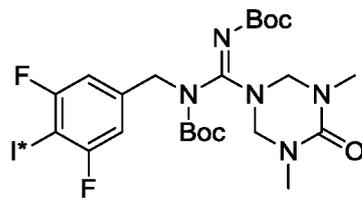
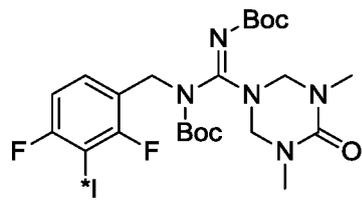
Por ejemplo, Un compuesto de Fórmula (1) se puede seleccionar del grupo que consiste en:

10



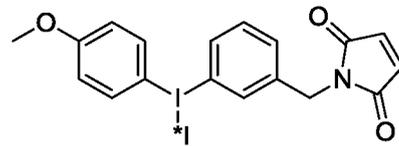
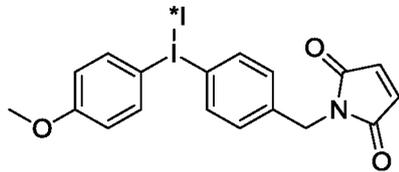
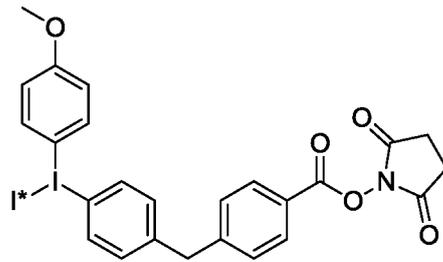
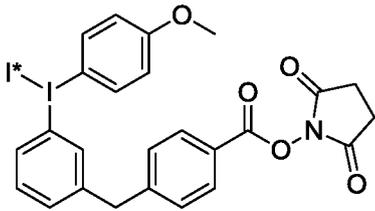
15



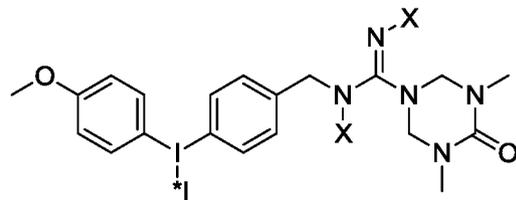
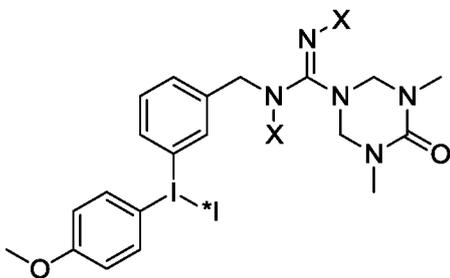
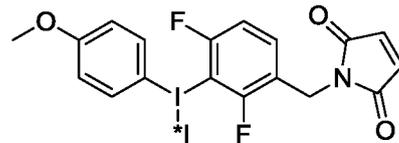
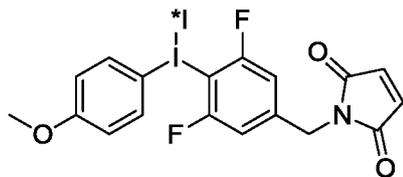
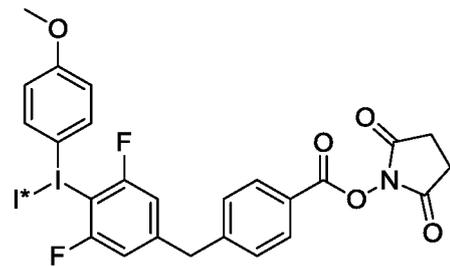
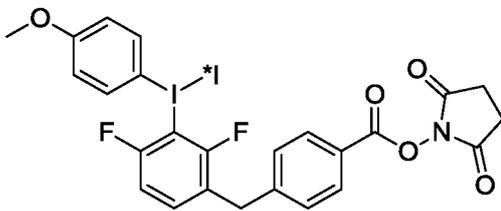


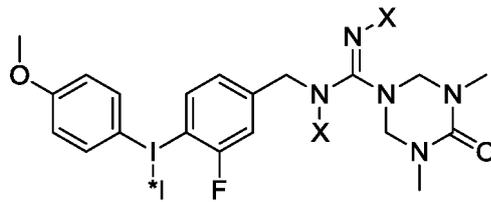
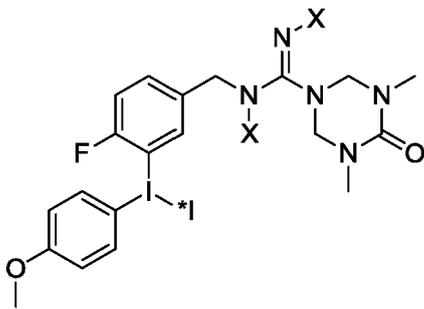
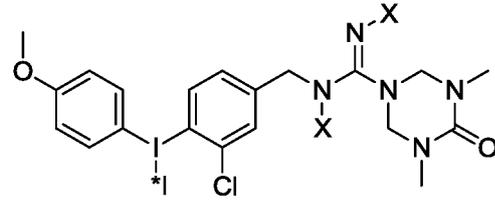
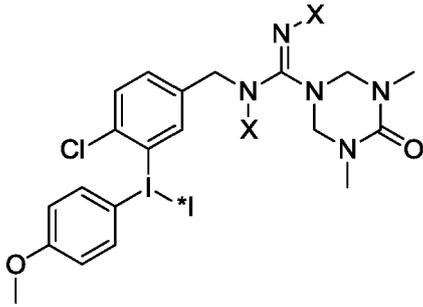
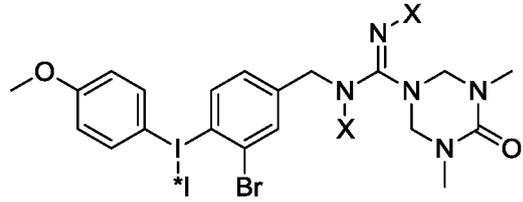
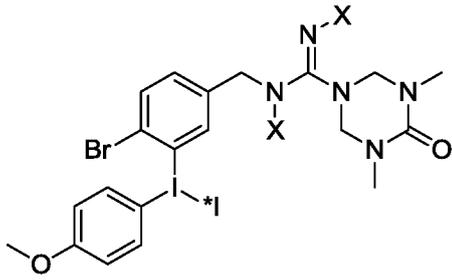
Los ejemplos no limitantes de un compuesto de Fórmula (3) incluyen:

5

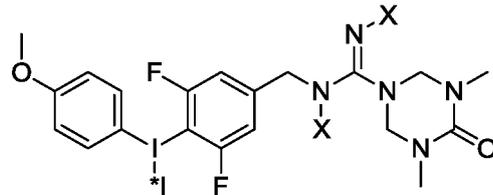
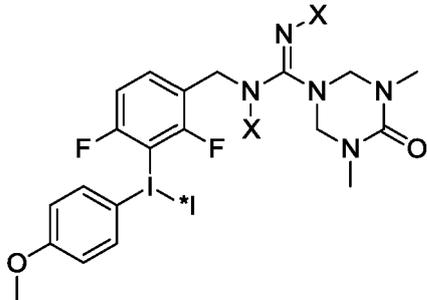


10





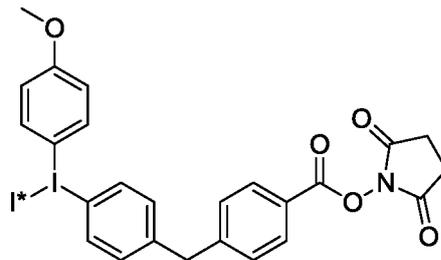
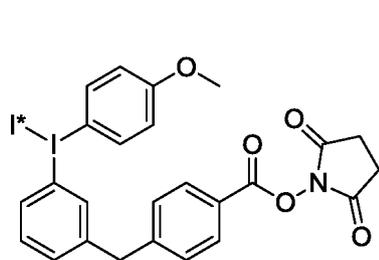
5

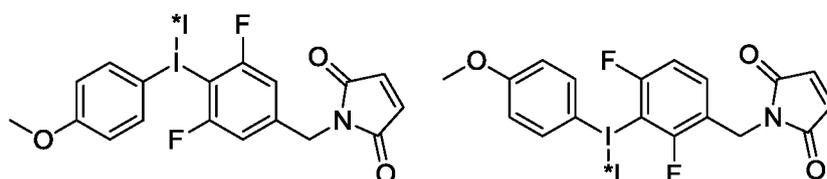
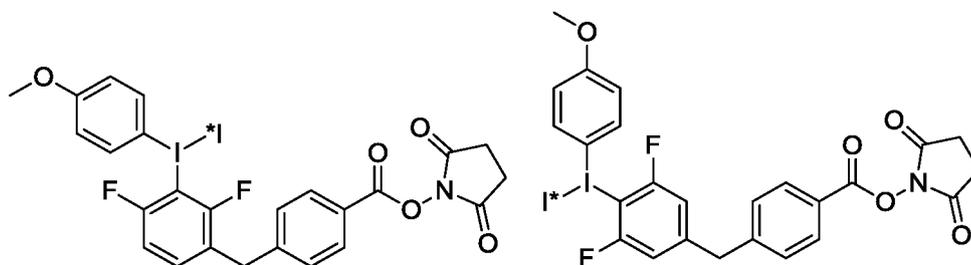
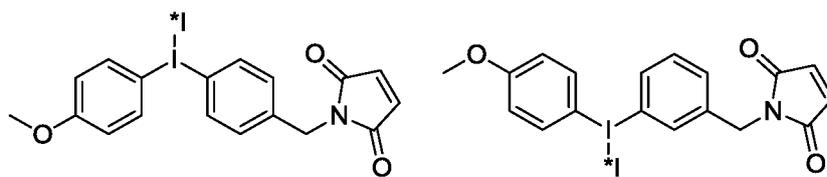


en los que cada X es independientemente un grupo protector.

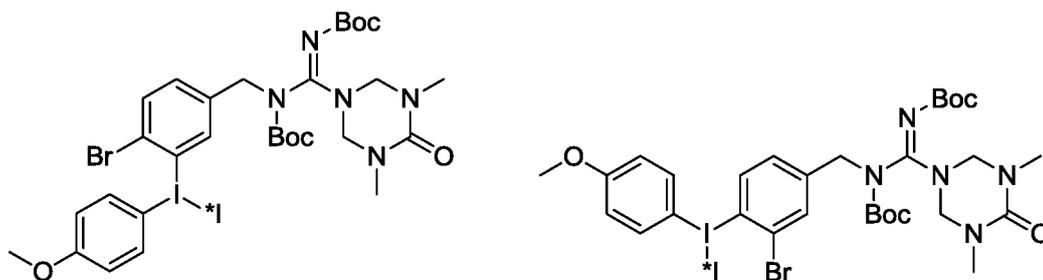
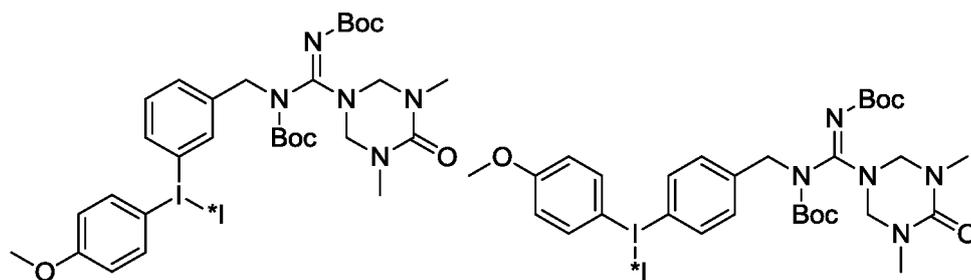
10

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (3) se selecciona entre el grupo que consiste en:

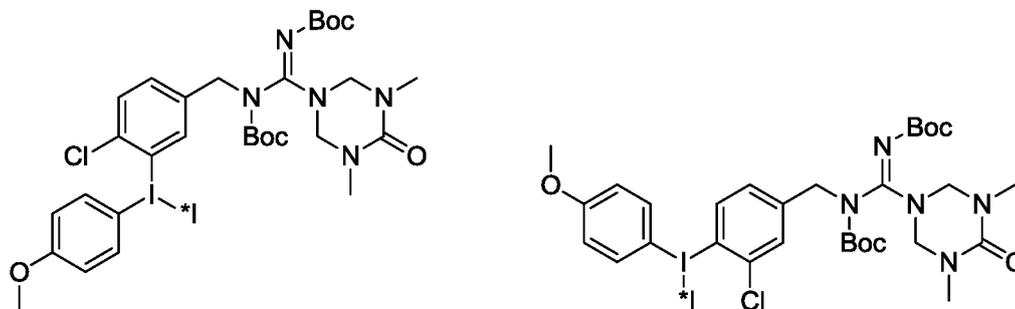


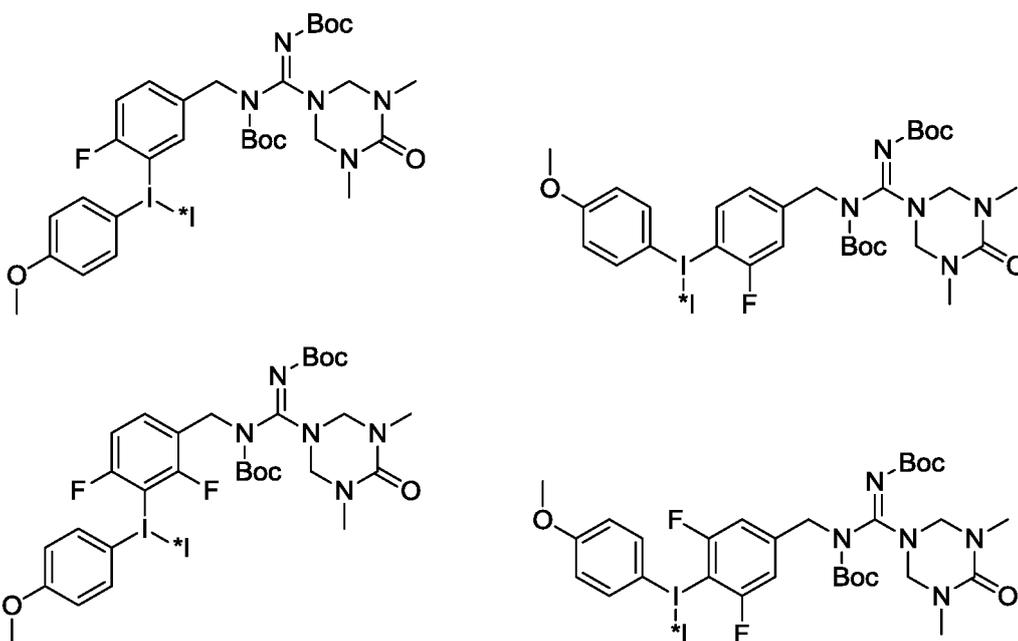


5



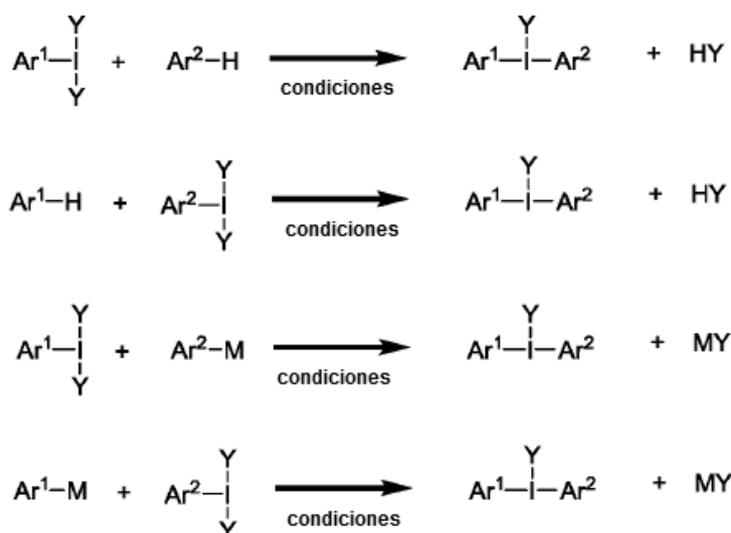
10



5 *Compuestos*

Compuestos de diaryliodonio, por ejemplo, los compuestos de Fórmulas (2) y (3) se proporcionan adicionalmente en el presente documento. Los compuestos de diaryliodonio de Fórmulas (2) y (3) pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente usando diversos métodos conocidos por los expertos en la técnica. El método utilizado para sintetizar los compuestos dependerá de la electrónica y la funcionalidad presentes en Ar<sup>2</sup>. Los grupos funcionales potencialmente reactivos presentes en Ar<sup>2</sup> pueden enmascarse usando un grupo protector antes de la síntesis del compuesto de diaryliodonio. El método en particular usado para preparar los compuestos de diaryliodonio será fácilmente evidente para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden preparar usando las siguientes reacciones genéricas como se muestra en el Esquema 2.

15

**Esquema 2.**

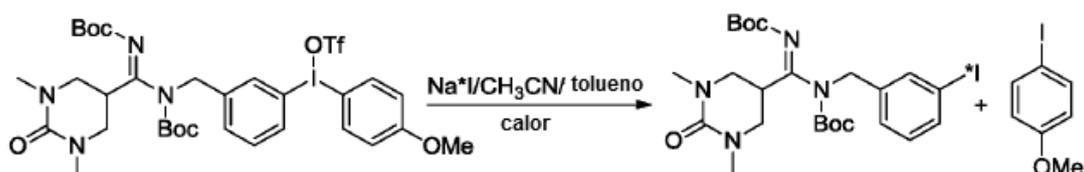
20 Para los compuestos que tienen una funcionalidad sensible en el grupo aceptor, se pueden usar reactivos organometálicos que presentan enlaces C-M más covalentes (más estables). Por ejemplo, compuestos organometálicos que incluyen estaño, boro y cinc. Si no hay incompatibilidad de grupo funcional, se pueden usar reactivos organometálicos más básicos (organolitio, Grignard, etc.) para preparar las sales de diaryliodonio.

25 Los expertos en la técnica serán conscientes de las variaciones y las alternativas a los procedimientos descritos que permiten obtener los compuestos definidos en el presente documento.

También apreciarán los expertos en la técnica que, dentro de ciertos procesos descritos, el orden de las etapas sintéticas empleadas puede variarse y dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de productos intermedios clave y la estrategia del grupo protector (si la hay) a adoptar. Claramente, tales factores también influirán en la elección del reactivo para su uso en dichas etapas sintéticas.

El experto en la técnica apreciará que los compuestos de diarylodonio descritos pueden fabricarse mediante métodos distintos de los descritos en el presente documento, mediante la adaptación de los métodos descritos en el presente documento y/o la adaptación de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo el documento US 2007/0092441, o usando libros de texto estándar, tales como "Comprehensive Organic Transformations--A Guide to Functional Group Transformations", R C Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores) y Science of Synthesis, Volumen 31a, 2007 (Houben-Weyl, Thieme)

Como se ilustra en los ejemplos que figuran a continuación, ciertos yoduros de diarylodonio pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1.



Debe apreciarse que los métodos de transformación sintéticos mencionados en el presente documento son solo ejemplos y pueden llevarse a cabo en diversas secuencias diferentes con el fin de que los compuestos deseados se puedan ensamblar eficientemente. El experto químico ejercerá su juicio y habilidad en cuanto a la secuencia más eficiente de reacciones para la síntesis de un compuesto objetivo dado.

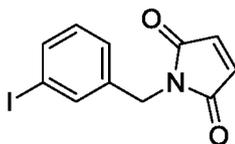
#### Kit

En el presente documento también se proporcionan kits. Normalmente, se usa un kit para preparar un compuesto de Fórmula (1) como se proporciona en el presente documento antes de la administración. En algunas realizaciones, el kit comprende un compuesto de Fórmula (2). En algunas realizaciones, el kit puede incluir además un disolvente purificado (por ejemplo, un disolvente sustancialmente sin agua). En algunas realizaciones, el kit puede incluir además de uno a cuatro cartuchos de cromatografía (por ejemplo, para purificar el compuesto radioyodado final antes de la administración). En algunas realizaciones, el kit puede incluir además un reactivo ácido (por ejemplo, para eliminar cualquier grupo protector incorporado en el compuesto de Fórmula (2)). En determinadas realizaciones, un kit puede incluir uno o más sistemas de liberación, por ejemplo, para liberar o administrar un compuesto de Fórmula (1) como se proporciona en el presente documento, e instrucciones para el uso del kit (por ejemplo, instrucciones para preparar el compuesto de Fórmula (1)).

#### Ejemplos

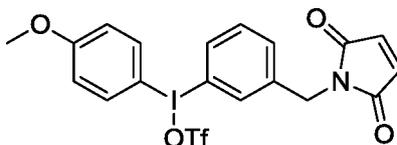
La invención se describe con más detalle en los ejemplos siguientes.

#### Ejemplo 1 (referencia): Preparación de N-(3-yodobencil)maleimida

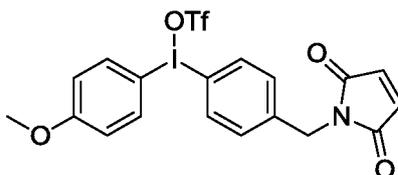


Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (12 mmol, 2,43 g, 2,40 ml, 1,2 eq.) durante el curso de una hora a una solución de alcohol 3-yodobencilico (10 mmol, 2,34 g, 1,0 eq.), PPh<sub>3</sub> (11 mmol, 2,88 g, 1,1 eq.) y maleimida (11 mmol, 1,07 g, 1,1 eq.) en 100 ml de THF. Después de agitar la solución amarilla resultante durante la noche, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo = 1:5, R<sub>f</sub> = 0,3) y se lavó con hexano para obtener 1,79 g (57 %) de producto como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 6H), 4,56 (s, 2H).

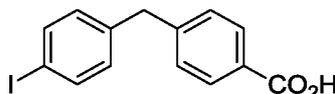
#### Ejemplo 2 (referencia): Preparación de triflato de [3 - (((2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil)fenil)-(4'-

**metoxifenil)yodonio**

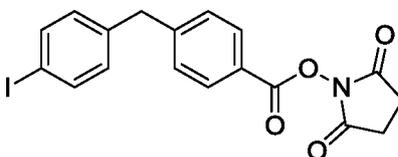
- 5 En una guantera cargada con N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota una solución de TMSOAc (10,4 mmol, 1,37 g, 2,6 eq.) en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN seco a una solución de Selectfluor™ (5,2 mmol, 1,84 g, 1,3 eq.) en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN seco. La mezcla incolora resultante se añadió luego gota a gota a una solución de N-(3-yodobencil)maleimida (4 mmol, 1,25 g, 1,0 eq.) en CH<sub>3</sub>CN seco (150 ml). Después de agitar la solución resultante a temperatura ambiente durante un día, se
- 10 añadió 4-metoxifeniltrifluoroborato de potasio (856 mg, 4 mmol, 1,0 eq.). Inmediatamente después, se añadió gota a gota una solución de TMSOTf (764 mg, 3,4 mmol, 0,8 eq.) en 50,0 ml de CH<sub>3</sub>CN seco y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El acetonitrilo se eliminó a presión reducida. Se añadió agua desionizada (200 ml) al sólido restante y la mezcla se extrajo (3x50 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y la capa acuosa obtenida se extrajo (50 ml x 2) con CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria.
- 15 Este compuesto se disolvió en 1 ml de solución de acetonitrilo/agua (9:1 en volumen) y se pasó lentamente por una columna de intercambio iónico Amberlite IRA-400 (contraión triflato). Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el producto de triflato de yodonio purificado (1,06 g, 47 %) se obtuvo lavando el residuo incoloro con EtOAc para eliminar cualquier impureza orgánica. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,85 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz): δ -79,3 (s, 3F).
- 20

**Ejemplo 3 (referencia): Preparación de triflato de [4 - (((2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)metil)fenil)]-(4'-metoxifenil)yodonio**

- 25 Este compuesto se preparó a partir de N-(4-yodobencil)maleimida usando el mismo procedimiento que se describe en el ejemplo 2. A (reacción a escala de 3 mmol produjo 910 mg de producto, (53 %)). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz): δ -79,3 (s, 3F).
- 30

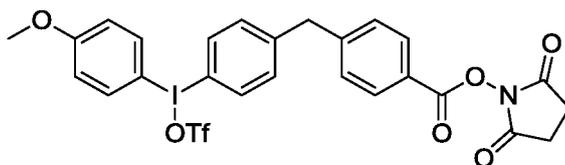
**Ejemplo 4 (referencia): Preparación de ácido 4-(4-yodobencil)benzoico**

- 35 En un matraz de fondo redondo de 500 ml que se protegió de la luz con papel de aluminio, una solución agitada de ácido 4-bencilbenzoico (1,06 g, 5 mmol, 1,0 eq.), NIS (1,24 g, 5,5 mmol, 1,1 eq.) y Yb(OTf)<sub>3</sub> (310 mg, 0,50 mmol, 0,1 eq.) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) se calentó a 75-80 °C durante 12 horas. Después de 12 h, se añadió una porción suplementaria de NIS (0,56 g, 2,5 mmol, 0,5 eq.) para llevar la reacción a la terminación. Después de una hora
- 40 adicional, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo (3 x 50 ml) con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtraron. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos:acetato de etilo = 1:1, Rf = 0,2) para dar ácido 4-(4-yodobencil)benzoico como un sólido blanco (1,28 g, 76 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H).
- 45

**Ejemplo 5 (referencia): Preparación de 2,5-dioxopirrolidin-1-il 4-(4-yodobencil)benzoato**

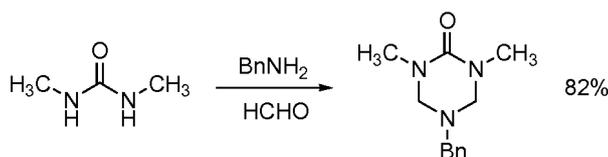
Se disolvieron ácido 4-(4-yodobencil benzoico (3,8 mmol, 1,28 g, 1,0 eq.) y N-hidroxisuccinimida (5,7 mmol, 0,66 g, 1,5 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de añadir N, N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 5,7 mmol, 1,18 g, 1,5 eq) disuelta en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gota a gota. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se filtró para eliminar la N, N'-diciclohexilurea precipitada. El residuo se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> adicional y el filtrado combinado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos:acetato de etilo = 1:5, R<sub>f</sub> = 0,6). La recristalización con isopropanol o tolueno/hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,60 g, 36 %). La recristalización con isopropanol o tolueno/hexano proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,83 (s, 4H).

**Ejemplo 6 (referencia): Preparación del triflato de [4-(4-(((2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi)carbonil)bencil)fenil]-]-(4'-metoxifenil)yodonio**



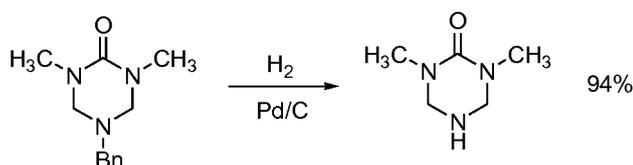
En una guantera cargada con N<sub>2</sub>, se añadió gota a gota una solución de TMSOAc (3,90 mmol, 516 mg, 2,6 eq.) en 20 ml de CH<sub>3</sub>CN seco a una solución de Selectfluor™ (1,95 mmol, 691 mg, 1,3 eq.) en 20 ml de CH<sub>3</sub>CN seco. A continuación, la mezcla incolora resultante se añadió lentamente (gota a gota) a una solución de 4-(4-yodobencil)benzoato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (1,5 mmol, 653 mg, 1,0 eq.) en 40 ml de CH<sub>3</sub>CN seco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de que se añadiera 4-metoxifeniltrifluoroborato de potasio (320 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.). Inmediatamente después, se añadió lentamente (gota a gota) una solución de TMSOTf (267 mg, 1,2 mmol, 0,8 eq.) en 20,0 ml de CH<sub>3</sub>CN seco, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. El acetonitrilo se eliminó por evaporación rotatoria, se añadieron 100 ml de agua desionizada y la mezcla se extrajo (3 x 30 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo (2 x 50 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con éter de metil-t-butilo (MTBE). Este compuesto se disolvió en 1 ml de solución de acetonitrilo/agua (9:1 en volumen) y se pasó lentamente por una columna de intercambio iónico Amberlite IRA-400 (contraión triflato). Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el producto de triflato de yodonio purificado se obtuvo lavando el residuo incoloro con pentano para eliminar cualquier impureza orgánica (540 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz): δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,84 (s, 4H); RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>CN, 376 MHz): δ = 79,3 (s, 3F).

**Ejemplo 7 (referencia): Preparación de 5-bencil-1,3-dimetil-[1,3,5] triazinan-2-ona**



Se combinaron bencilamina (5 ml, 45,8 mmol), formaldehído (37 % con solución, 7,5 ml, 91,6 mmol) y N, N'-dimetilurea (4,03 g, 45,8 mmol) en un matraz de reacción equipado con un condensador de reflujo y se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml x 2). Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOH como eluyente) para dar 5-bencil-1,3-dimetil- [1,3,5] triazinan-2-ona (8,28 g, 82 % de rendimiento), se aisló como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,27 (m, 5 H), 4,12 (s, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 2,86 (s, 6 H).

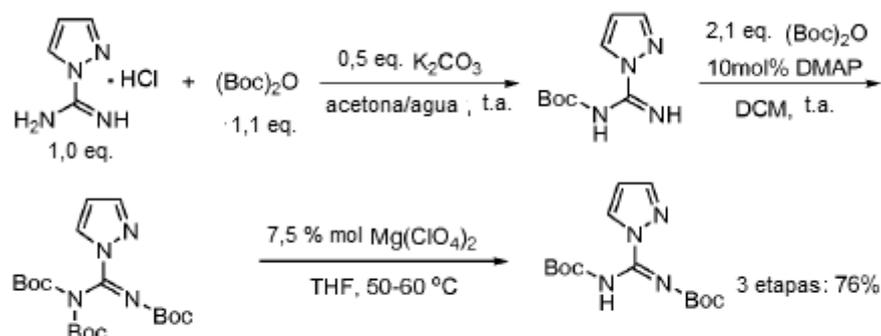
**Ejemplo 8 (referencia): Preparación de 1,3-dimetil-[1,3,5]triazinan-2-ona**



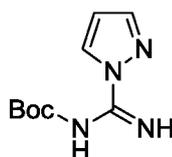
Se disolvió 5-bencil-1,3-dimetil-[1,3,5]triazinan-2-ona (3,25 g, 14,8 mmol) en EtOH (90 ml). A esta solución se añadió

Pd/C (10 %) (500 mg) y la mezcla resultante se calentó a 65 °C en H<sub>2</sub> (750 psi) durante 7 días. Después de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de Celite y el eluyente se concentró por evaporación rotatoria para dar 1,3-dimetil-[1,3,5] triazinan-2-ona (1,80 g, 94 % de rendimiento), se aisló como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,14 (s, 4 H), 2,84 (s, 6 H), 2,52 (s a, 1 H).

5



#### Ejemplo 9 (referencia): Preparación de (imino(1H-pirazol-1-il)metil)carbamatos de *terc*-butilo



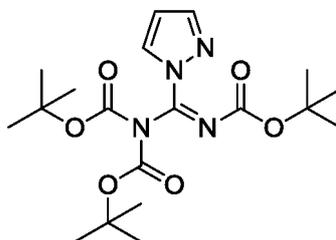
10

A una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,4 g, 61,5 mmol) en acetona (45 ml) se añadió clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboxamida (9,0 g, 61,5 mmol, 1,0 eq.) y 9,0 ml de agua. Gota a gota se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,24 g, 30,6 mmol, 0,5 eq.) en H<sub>2</sub>O (12,0 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añadió otra porción de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,35 g, 6 mmol, 0,1 eq.) y la solución se agitó durante la noche. La acetona se eliminó a presión reducida y el sólido blanco resultante se disolvió en 30,0 ml de agua y se dejó agitar a 0 °C durante 30 minutos. El (imino (1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, se lavó con hexano y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (11,37 g, 88 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9,06 (s a, 1H), 8,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,59 (s a, 1H), 6,39 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

15

20

#### Ejemplo 10 (referencia): Preparación de *terc*-butoxicarbonil (((*terc*-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



25

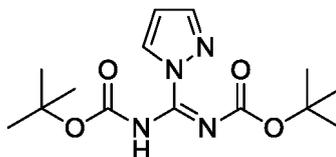
Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (660 mg, 5,41 mmol) a una solución de (((*terc*-butoxicarbonil)imino) (1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (11,37 g, 54,1 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (60 ml). Se añadió lentamente dicarbonato de di-*terc*-butilo (23,61 g, 108,2 mmol, 2,0 eq.) en THF (40,0 ml) durante el curso de 8 horas usando una bomba de jeringa. La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de eliminar los disolventes al vacío. El sólido incoloro resultante se agitó en una solución diluida de ácido acético (0,52 g, 8,66 mmol, ácido acético en 60 ml de agua). El *terc*-butoxicarbonil(((*terc*-butoxicarbonil)imino(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo precipitado se recogió, se lavó con agua, hexano, y se secó al vacío para producir un sólido incoloro (20,21 g, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H), 1,39 (s, 18H).

30

35

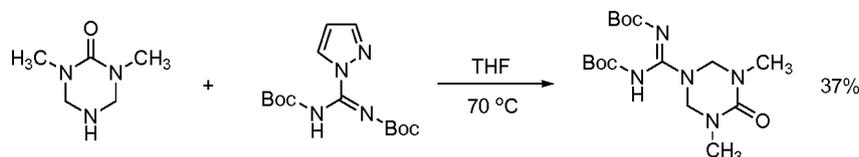
#### Ejemplo 11 (referencia): Preparación de (((*terc*-butoxicarbonil)imino) (1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-

## butilo



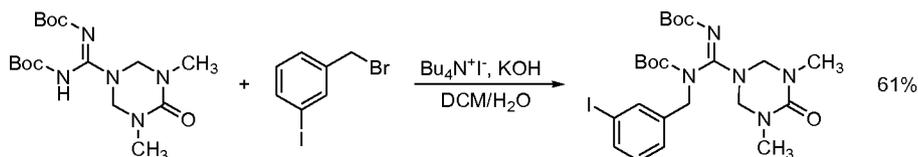
- 5 Se añadieron el compuesto preparado en el ejemplo 10 (terc-butoxicarbonil(((terc-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo) (20,21 g, 49,2 mmol, 1,0 eq.),  $Mg(ClO_4)_2$  (823 mg, 3,69 mmol, 0.075 eq.) y THF (70 ml) y se sobresecaron, en matraz de fondo redondo y la mezcla se agitó a 50-60 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción (controlada por TLC), el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó en cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano, 1:10) para proporcionar (((terc-butoxicarbonil)imino) (1H-pirazol-1-il)metil)carbamatos de *terc*-butilo, se aisló como un sólido incoloro (14,58 g, 95 % de rendimiento). RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,94 (s a, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 6,42 (dd,  $J = 2,8, 1,6$  Hz, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

15 **Ejemplo 12 (referencia): Preparación de (((terc-butoxicarbonil)imino)(3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



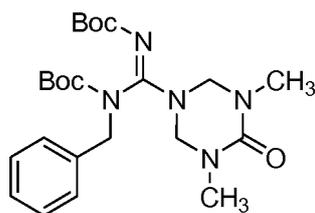
- 20 El compuesto preparado en el ejemplo 11 (((terc-butoxicarbonil)imino) (1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, (1,15 g, 3,7 mmol, 1,0 eq.) y 1,3-dimetil- [1.3.5] triazinan-2-ona (0,57 g, 4,4 mmol, 1,2 eq.) se disolvieron en THF seco (15 ml) en argón en un matraz sobresecado. Esta solución se calentó a 70 °C durante 22 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc como eluyente) para dar el producto en forma de un sólido incoloro (0,51 g, rendimiento del 37 %). RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,5 (s a, 1H), 4,70 (s, 4 H), 2,92 (s, 6 H), 1,51 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

30 **Ejemplo 13 (referencia): Preparación de (((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)(3-yodobencil)carbamato de *terc*-butilo**



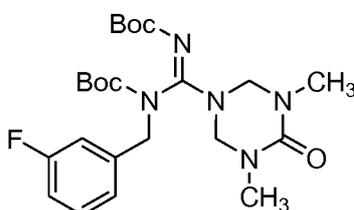
- 35 Una solución bifásica de (((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 2,8 mmol, 1,0 eq.), yoduro de tetrabutilamonio (0,11 g, 0,3 mmol, 0,10 eq.) y KOH (85 %, 0,37 g, 5,6 mmol, 2,0 eq.) en una mezcla de 1,4/1,0 de  $CH_2Cl_2/H_2O$  (24,0 ml) se añadió gota a gota con bromuro de 3-yodobencilo (102 mg, 71  $\mu$ l, 0,60 mmol, 1,2 eq.) en THF (4,0 ml) durante 1,5 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la finalización de la reacción, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (20 x 2 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc como eluyente) para dar el producto (1,0 g, 61 % de rendimiento) como un sólido incoloro. RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,66 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,07 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,46 (s a, 6H), 2,74 (s a, 6H), 1,53 (s, 9H), 1,47 (s, 9H); RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  158,7, 156,2, 151,9, 150,2, 135,8, 135,4, 134,3, 132,1, 128,1, 83,8, 81,7, 79,3, 60,8, 50,9, 32,1, 27,4, 24,3.

45 **Ejemplo 14 (referencia): Preparación de bencil(((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo**



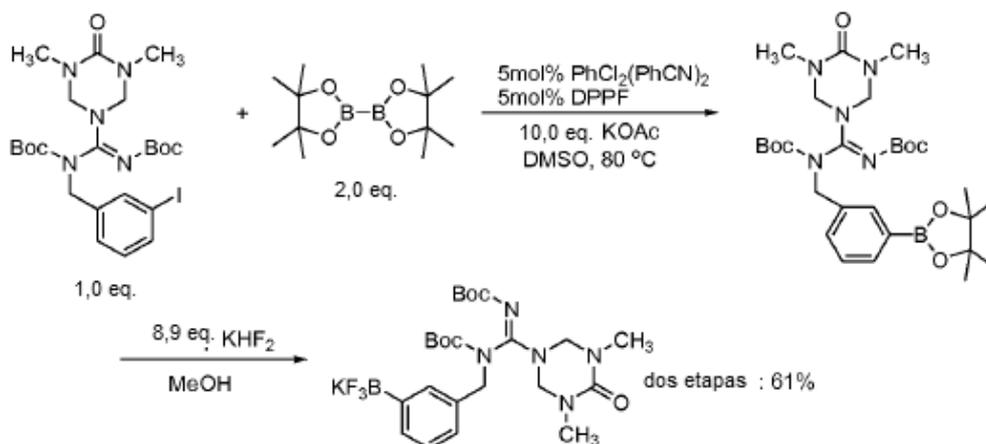
Este compuesto modelo se preparó a partir de bromuro de bencilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,27 (m, 5H), 4,43 (s a, 6H), 2,67 (s a, 6H), 1,53 (s, 9H), 1,46 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,6, 156,9, 152,1, 150,6, 136,2, 129,2, 128,9, 128,4, 82,7, 80,6, 77,4, 77,0, 76,6, 60,8, 51,2, 32,9, 28,2, 28,1; HRMS (EI+) calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_5$  ([M+]) 461,2638; Encontrado: [M+Na] $^+$  = 484,2536.

**Ejemplo 15 (referencia): Preparación de (((tert-butoxycarbonyl)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)(3-fluorobencil)carbamato de *tert*-butilo**



Este compuesto se preparó a partir de bromuro de 3-fluorobencilo usando el procedimiento descrito en el ejemplo 13. (90 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,40 -7,32 (m, 1H), 7,19-7,03 (m, 3H), 4,45 (s a, 6H), 2,66 (s a, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,8, 161,4, 158,8, 156,4, 152,0, 150,6, 138,9, 138,8, 130,6, 130,5, 125,3, 125,3, 116,1, 115,9, 115,0, 114,8, 82,2, 79,9, 60,7, 50,4, 32,1, 27,3, 27,3.

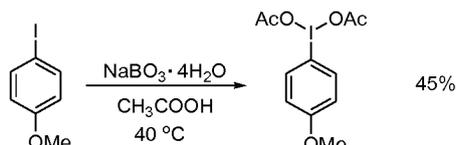
**Ejemplo 16 (referencia): Preparación de potasio (((tert-butoxycarbonyl)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)(3- (trifluoroboril)bencil)carbamato de *tert*-butilo**



Un matraz cargado con el yodoareno preparado en el ejemplo 13 (1,20 g, 2,0 mmol, 1,0 eq.),  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  (39 mg, 0,10 mmol, 0,05 eq.), bis(difenilfosfino)ferroceno (55 mg, 0,10 mmol, 0,05 eq.), bispinacolatodiboro (1,02 g, 4,0 mmol, 2,0 eq.) y KOAc 1,96 g, 20,0 mmol, 10,0 eq.), se aclaró con nitrógeno y se añadió DMSO desgasificado (20 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 12 horas, antes de dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El (((tert-butoxycarbonyl)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)(3- (4,4,5,5)-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo se obtuvo como un sólido incoloro (1,05 g) después de la cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc como eluyente para minimizar el tiempo de exposición a la sílice). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  7,76 (s, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 4,50 (s a, 6H), 2,66 (s a, 6H), 1,52 (s, 9H), 1,47 (s, 9H), 1,33 (s, 12H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  158,6, 157,0, 152,1, 150,6, 138,5, 138,1, 137,4, 130,6, 128,4, 94,5, 83,1, 80,7, 61,0, 50,6, 33,0, 28,2, 28,1.

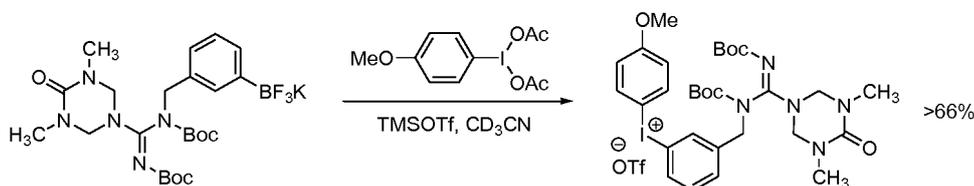
El éster de pinacol anterior (1,05 g) se disolvió en MeOH (20 ml) a lo que se añadió una solución de  $\text{KHF}_2$  (ac) (1,24 g, 15,9 mmol, solución 4,5 M) a lo largo de 1,0 h. Esta mezcla se agitó durante una hora adicional antes de añadir diclorometano para generar un precipitado blanco. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con DCM. El licor madre se concentró para producir 1,22 g de producto bruto como un sólido blanco. Este sólido blanco se lavó con hexano para obtener la sal de trifluoroborato pura (0,69 g, dos etapas 61 %). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,38 (d,  $J=7,1$  Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,14 (t,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 4,91 (s a, 1H), 4,46 (s a, 3H), 4,01 (s a, 2H), 2,60 (s a, 6H), 1,94 (s, 9H), 1,44 (s, 9H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,9, 156,6, 152,0, 151,1, 133,9, 132,3, 131,3, 126,9, 126,2, 81,7, 79,7, 60,6, 51,6, 32,1, 27,4, 24,3.

#### 10 Ejemplo 17 (referencia): Preparación de 1-(diacetoxiyodo)-4-metoxibenceno



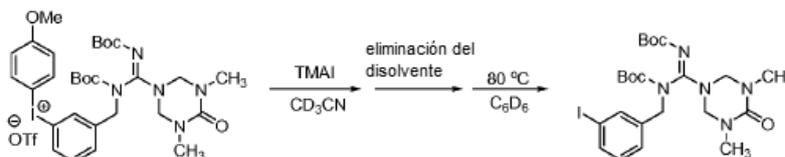
Se disolvió 4-yodoanisole (2,34 g, 10 mmol) en 90 ml de ácido acético glacial y la solución agitada se calentó a 40-45 °C. Se añadió perborato de sodio tetrahidrato (15,4 g, 110 mmol) en porciones durante el transcurso de 3 horas. Una vez completada la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 40 °C durante la noche antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente. El ácido acético (~ 30 ml) se eliminó por destilación a presión reducida. La solución restante se trató con 100 ml de agua desionizada y la capa acuosa se extrajo (40 ml x 3) con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El sólido blanco se lavó con hexano, después se añadieron 2 gotas de ácido acético glacial y se secaron durante la noche al vacío a 40 °C para dar 1,60 g (45 %) de 1-(diacetoxiyodo)-4-metoxibenceno. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,06 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 7,05 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,91 (s, 6H).

#### 25 Ejemplo 18 (referencia): Preparación de (3-((N, N'-bis (terc-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)triflato de yodonio



En una guantera cargada con  $\text{N}_2$ , se disolvió 1-(diacetoxiyodo)-4-metoxibenceno (224 mg, 0,64 mmol, 1,0 eq.) en 7,0 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco. La solución se combinó con una solución de la sal de trifluoroborato (397 mg, 0,70 mmol, 1,1 eq.) En 7,0 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco. Se añadió gota a gota triflato de trimetilsililo (155 mg, 0,70 mmol, 1,1 mmol) y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió acetato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo (3 x 20 ml) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Este compuesto se disolvió en 1 ml de solución de acetonitrilo/agua (9:1 en volumen) y se pasó lentamente por una columna de intercambio iónico Amberlite IRA-400 (contraión triflato). Después de la retirada de los disolventes a presión reducida, el producto de triflato de yodonio purificado se obtuvo mediante lavado del residuo incoloro con pentano para eliminar cualquier impureza orgánica. El residuo se recrystalizó en diclorometano para dar 350 mg (66 %) del triflato de yodonio del título. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,05 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,69 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J=9,2$  Hz, 2H), 4,40 (s a, 6H), 3,83 (s, 3H), 2,60 (s a, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (s, 9H); RMN  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 376 MHz):  $\delta$  -79,3 (s, 3F).

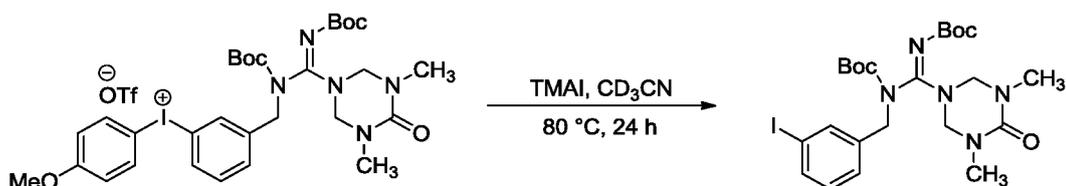
#### 40 Ejemplo 19 (referencia): Yodación de (3-((N, N'-bis (terc-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio en benceno.



En una guantera con atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0,020 mmol (17 mg) de triflato de yodonio en 0,5 ml de acetonitrilo- $d_3$  seco. Se añadió lentamente una solución de 0,020 mmol (2 mg) de TMAI en 0,2 ml de acetonitrilo- $d_3$

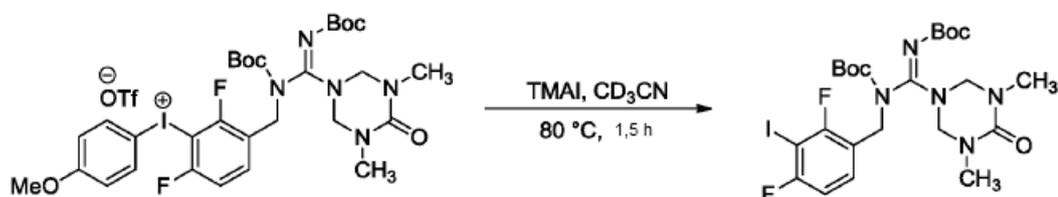
seco. La mezcla se transfirió a un tubo de RMN J-Young, se selló y se extrajo de la guantera. El disolvente se evaporó y el tubo se devolvió a la guantera. Se añadió benceno- $d_6$  seco (0,6 ml) y se transfirió a un tubo de RMN J-Young, se selló y se extrajo de la guantera. El tubo se envolvió en una lámina de aluminio y se colocó en un baño de aceite a 80 °C. Después de 1 hora, no se observó material de partida restante por espectroscopia de RMN  $^1H$ , y las señales características de (((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il))metil(3-yodobencil)carbamatos de *terc*-butilo fueron visibles.

**Ejemplo 20 (referencia): Yodación de triflato de (3-((N, N'-bis(*terc*-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio en  $CD_3CN$ .**



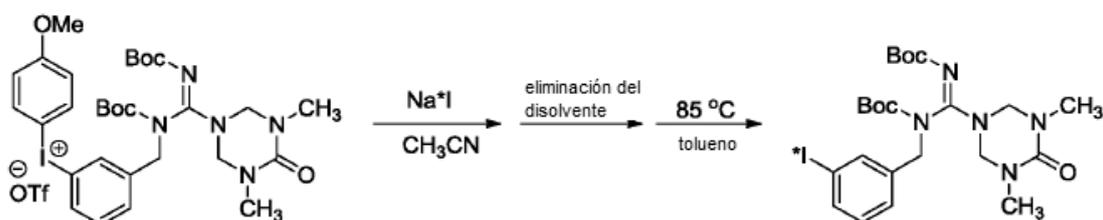
En una guantera con atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0,020 mmol (17 mg) de triflato de yodonio en 0,5 ml de acetonitrilo- $d_3$  seco. Se añadió lentamente una solución de 0,020 mmol (2 mg) de TMAI en 0,2 ml de acetonitrilo- $d_3$  seco. La mezcla se transfirió a un tubo de RMN J-Young, se selló y se sacó de la guantera y el tubo se envolvió en papel de aluminio y se colocó en un baño de aceite a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante espectroscopia de RMN  $^1H$ . Después de 24 horas, no se observó material de partida restante mediante espectroscopia de RMN  $^1H$ , y las señales características de (((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il) )metil(3-yodobencil)carbamato de *terc*-butilo fueron visibles. Este experimento indicó que los disolventes polares reducen la tasa de yodación significativamente, incluso en condiciones estequiométricas.

**Ejemplo 21 (referencia): Yodación de triflato de (3-((N, N'-bis(*terc*-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)-2,6-difluorofenil)(4-metoxifenil) yodonio en  $CD_3CN$**



En una guantera con atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 0,020 mmol (17 mg) de triflato de yodonio en 0,5 ml de acetonitrilo- $d_3$  seco. Se añadió lentamente una solución de 0,020 mmol (2 mg) de TMAI en 0,2 ml de acetonitrilo- $d_3$  seco. La mezcla se transfirió a un tubo de RMN J-Young, se selló y se sacó de la guantera y el tubo se envolvió en papel de aluminio y se colocó en un baño de aceite a 80 °C. El progreso de la reacción se monitorizó mediante espectroscopia de RMN  $^1H$ . Después de 90 minutos, no se observó material de partida restante mediante espectroscopia de RMN  $^1H$ , y las señales características de (((terc-butoxicarbonil)imino) (3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-il)metil)(2,4- 2,4-difluoro-3-yodobencil)carbamato de *terc*-butilo fueron visibles. Este experimento indicó que el patrón de sustitución difluoro mejora significativamente la velocidad de yodación, incluso en disolventes polares.

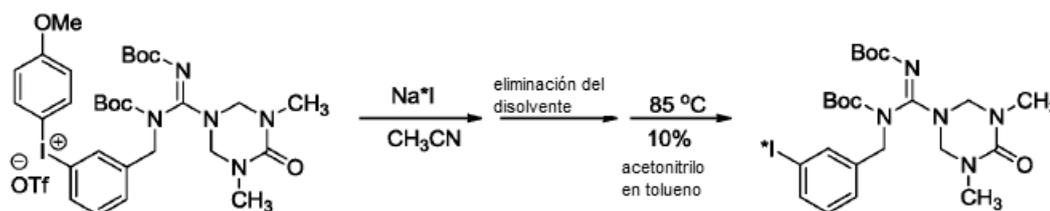
**Ejemplo 22: Radioyodación con  $^{125}I$  de triflato de(3-((N,N'-bis(*terc*-butoxicarbonil)-3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinan-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio en tolueno.**



En un vial de borosilicato, el triflato de (3-((N, N'-bis(*terc*-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-

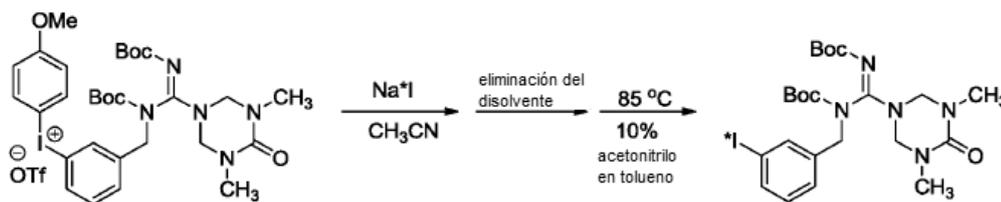
carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio (15 mg) en 200 ul de acetonitrilo se trató con Na<sup>125</sup>I acuoso (1 ul de solución de yoduro de sodio, actividad específica: ~ 17Ci (629GBq)/mg, NaOH 10<sup>-5</sup>M (pH 8-11), 300 uCi de actividad total) disuelto en 200 ul de acetonitrilo. El disolvente se retiró a presión reducida. se añadió tolueno (250 ul) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La solución se retiró del vial y se colocó sobre una placa de TLC de gel de sílice, junto con el patrón auténtico (preparado en el ejemplo 13). La elución del producto en acetato de etilo al 100 % mostró que el 94 % de la actividad estaba en el producto, con 6 % todavía presente en la placa como Na<sup>125</sup>I. Sin embargo, un inventario de la actividad mostró que el 90 % de la actividad inicial (270 uCi) permaneció en el vial y no se incorporó al producto. El rendimiento radioquímico total del producto fue del 9,4 %. Este ejemplo indica que los disolventes no polares conducen a una incorporación relativamente pobre de radioyoduro si son convencionales, se utilizan sales de sodio disponibles comercialmente.

**Ejemplo 23: Radioyodación con <sup>125</sup>I de triflato de (3-((N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)-3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio en 10 % de acetonitrilo/tolueno.**



En un vial de borosilicato, el triflato de (3-((N, N'-bis(terc-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio (15 mg) en 200 ul de acetonitrilo se trató con Na<sup>125</sup>I acuoso (1 ul de solución de yoduro de sodio, actividad específica: ~ 17Ci (629GBq)/mg, NaOH 10<sup>-5</sup>M (pH 8-11), 300 uCi de actividad total) disuelto en 200 ul de acetonitrilo. El disolvente se retiró a presión reducida. se añadió una solución de acetonitrilo (25 ul) en tolueno (225 ul) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La solución se retiró del vial y se colocó sobre una placa de TLC de gel de sílice, junto con el patrón auténtico (preparado en el ejemplo 13). La elución del producto en acetato de etilo al 100 % mostró una incorporación casi cuantitativa de la actividad en el producto sin Na<sup>125</sup>I residual. Un inventario de la actividad casi no mostró actividad residual en el vial y 291 uCi en la solución del producto. El rendimiento radioquímico total del producto fue del 97 %. Este ejemplo indica que una mezcla que incorpora una pequeña cantidad de disolvente polar en el disolvente no polar conduce a una excelente incorporación de radioyoduro conduce a una excelente incorporación de radioyoduro con sales de sodio convencionales disponibles comercialmente. Por otra parte, la velocidad de reacción no sufre significativamente si se añade una pequeña cantidad de disolvente polar.

**Ejemplo 24: Radioyodación con <sup>125</sup>I de triflato de (3-((N, N'-bis(terc-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio en 10 % de acetonitrilo/tolueno usando una pequeña cantidad de precursor.**



En un vial de borosilicato, el triflato de (3-((N, N'-bis(terc-butoxicarbonil) -3,5-dimetil-4-oxo-1,3,5-triazinano-1-carboximidamido)metil)fenil)(4-metoxifenil)yodonio (1 mg) en 200 ul de acetonitrilo se trató con Na<sup>125</sup>I acuoso (1 ul de solución de yoduro de sodio, actividad específica: ~ 17Ci (629GBq)/mg, NaOH 10<sup>-5</sup>M (pH 8-11), 300 uCi de actividad total) disuelto en 200 ul de acetonitrilo. El disolvente se retiró a presión reducida. se añadió una solución de acetonitrilo (25 ul) en tolueno (225 ul) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 30 minutos. La solución se retiró del vial y se colocó sobre una placa de TLC de gel de sílice, junto con el patrón auténtico (preparado en el ejemplo 13). la elución del producto en acetato de etilo al 100 % mostró una incorporación del 90 % de la actividad en el producto, 5 % residual de Na<sup>125</sup>I, and 5 % de <sup>125</sup>I-4-yodoanisol. Un inventario de la actividad casi no mostró actividad residual en el vial y ~ 290 uCi en la solución del producto. El rendimiento radioquímico total del producto fue del 87 %. Este ejemplo indica que una cantidad reducida de sustrato todavía proporcionó una buena incorporación del marcador, pero esa selectividad y rendimiento son menores en estas condiciones.

**Ejemplo 25: Comparación de la yodación de sales de diarylyodonio con fluoración, cloración y bromación.**

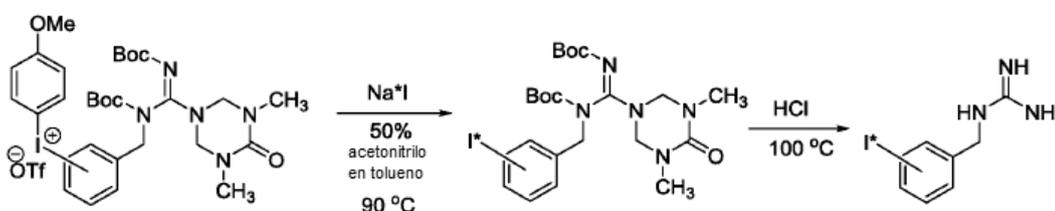
Cada uno de los cuatro haluros de bis(4-metoxifenil) yodonio (fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro) (10 mg) se suspendió en C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, se selló en un tubo de RMN de J. Young y se calentó a 120 °C durante los tiempos indicados:

(fluoruro, 2,5 horas; cloruro, 5 días; bromuro, 5 horas, yoduro, 2,5 horas). Las reacciones fueron seguidas por espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  y se consideraron completadas cuando se obtuvo una solución homogénea que no contenía rastro del material de partida de la sal de diarylodonio. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  representativos obtenidos al finalizar las reacciones se muestran en la figura 1.

5 Se observan diferentes modos de reactividad a través de la serie de haluros. La descomposición térmica del fluoruro de diarylodonio en  $d_6$ -benceno dio principalmente 4-fluoroanisol y una pequeña cantidad de 3-fluoroanisol. Es probable que este producto secundario surja de un mecanismo competitivo que involucre un intermediario bencino formado por extracción con orto-protones por el fluoruro de base dura en estas condiciones. Por el contrario, el cloruro y el bromuro reaccionaron para proporcionar el 4-haloanisol correspondiente en rendimiento cuantitativo; no se produjeron regioisómeros de 3 halo. Esto se puede explicar fácilmente; la basicidad del cloruro y el bromuro no es lo suficientemente alta para promover la formación de bencina mediante la abstracción de protones. En contraste con estas tres reacciones, que parecen proceder a través de intermediarios de dos electrones, la descomposición  
10 térmica del yoduro de bis (4-metoxifenil)yodonio produce 4,4'-dimetoxi-bifenilo,  $\text{I}_2$ , y un producto de areno no identificado además del 4-yodoanisol. El bifenilo y el  $\text{I}_2$  probablemente resultan de la formación de intermedios de radicales libres.

**Ejemplo 26: Radioyodación con  $^{124}\text{I}$ - Procedimiento general para la preparación de derivados de bencilguanidina marcada con  $^{124}\text{I}$ .**

20



#### Preparación de la solución de yoduro:

25 Se disolvió  $\text{Na}^{124}\text{I}$  en  $\text{NaOH}$  0,1M. Se añadió 1  $\mu\text{l}$  de  $\text{Na}^{124}\text{I}$  ( $\text{Na}^*\text{I}$ ; aproximadamente 1 mCi) a un vial de reacción junto con 1  $\mu\text{l}$  de  $\text{AcOH}$  1,0 M para preparar una solución ácida, ligeramente tamponada. Debido a que el volumen de agua era tan pequeño, no se requirió el secado inicial de la solución de  $\text{Na}^* \text{I}$ . (Para reacciones a mayor escala que involucran más agua, se realizó un procedimiento de secado azeotrópico con 400  $\mu\text{l}$  de  $\text{CH}_3\text{CN}$  antes de la etapa de marcaje).

30

#### Marcaje:

35 Se disolvieron 5 mg del precursor de diarylodonio protegido en 400  $\mu\text{l}$  de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Se dejó reposar la mezcla durante 10 minutos para asegurarse de que todo el sustrato cristalino se había disuelto. El precursor disuelto se añadió al vial de reacción y la solución se evaporó con una corriente de argón seco a 90 °C (aproximadamente dos minutos). Después de eliminar completamente el disolvente, se añadieron 125  $\mu\text{l}$  de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (con agitación o revolviendo) para disolver las sales. Se añadió tolueno (125  $\mu\text{l}$ ) y la solución se calentó a 90 °C durante 30 minutos. Se realizó TLC de sílice (acetato de etilo al 100 %) para determinar la eficacia del marcaje.

#### 40 Purificación intermedia:

45 Un gel de sílice sep-pak plus se trató con hexanos (2 x 2 ml) de manera que los hexanos permanecieran en el sep-pak. (El sep-pak no se secó por soplado). La mezcla de reacción se introdujo en el sep-pak, seguido de 3 ml de 1:1 de tolueno:acetonitrilo. El eluyente se recolectó y el análisis por radioTLC (sílice, acetato de etilo al 100 %) mostró que casi toda la sal de yoduro se eliminó de la mezcla. Los disolventes se evaporaron (al vacío con una corriente de argón a 90 °C). La evaporación completa del disolvente del vial del reactor de 4 ml requirió aproximadamente 30 minutos.

#### 50 Desprotección:

55 El residuo en el vial del reactor se disolvió en 200  $\mu\text{l}$  de  $\text{HCl}$  6M y se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La solución se dejó enfriar durante un minuto y se neutralizó con 120  $\mu\text{l}$  de  $\text{NaOH}$  10M. Un sep pak de fase inversa (C18) se aclaró con etanol (10 ml) y agua (10 ml) y se secó por soplado. La solución neutralizada (pH ~ 2) se pasó por el sep pak y el sep pak se aclaró con 2 ml de agua (para eluir las sales restantes) y se secó. Se pasó etanol (0,8 ml) a través del sep pak para eluir el derivado de bencilguanidina radiomarcado. El etanol se eliminó utilizando una corriente de nitrógeno antes de que el material se purificara por HPLC.

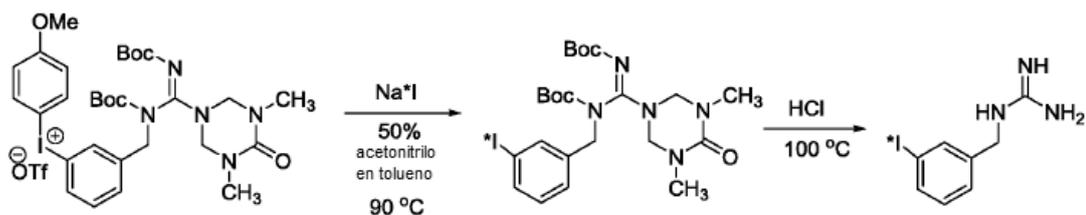
#### HPLC semipreparativa de la mezcla de reacción bruta:

El análisis y la HPLC final se realizaron utilizando una columna de cromatografía Alltech Econosphere C18 (250 x 4,6 mm) y el producto se eluyó con 50 % de acetonitrilo/50% de acetato de amonio 20 mmol a un caudal de 1,5 ml por minuto.

#### 5 Aislamiento post HPLC:

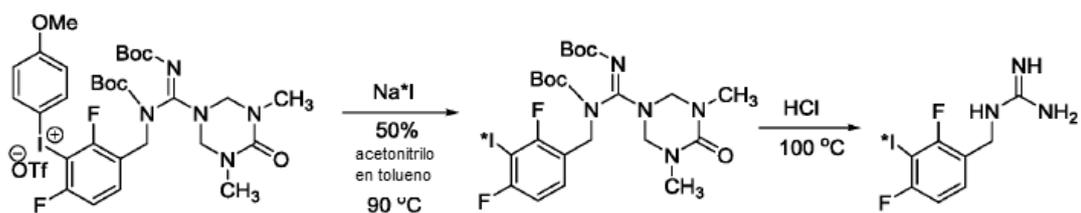
La fracción recogida se diluyó con 20 ml de H<sub>2</sub>O y el producto radiomarcado se atrapó en un segundo sep pak C18. El cartucho se aclaró con agua destilada, se secó por soplado y el producto se eluyó en 0,8 ml de etanol.

#### 10 Ejemplo 27: Preparación de <sup>124</sup>I-MIBG



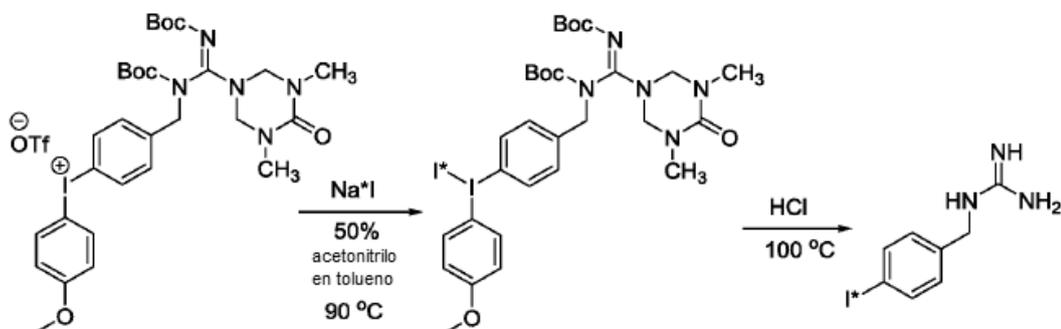
La <sup>124</sup>I-MIBG se preparó con un rendimiento radioquímico del  $74 \pm 5\%$  ( $n = 8$ ) en la escala de 1-2 mCi utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. El tiempo de retención para la purificación por HPLC semipreparativa del producto final marcado fue de 7,3 minutos. Tras el aislamiento, el producto fue  $> 99\%$  químicamente y radioquímicamente puro, según lo probado por HPLC.

#### 20 Ejemplo 28: Preparación de <sup>124</sup>I-2,4-difluoro-3-yodobencilguanidina



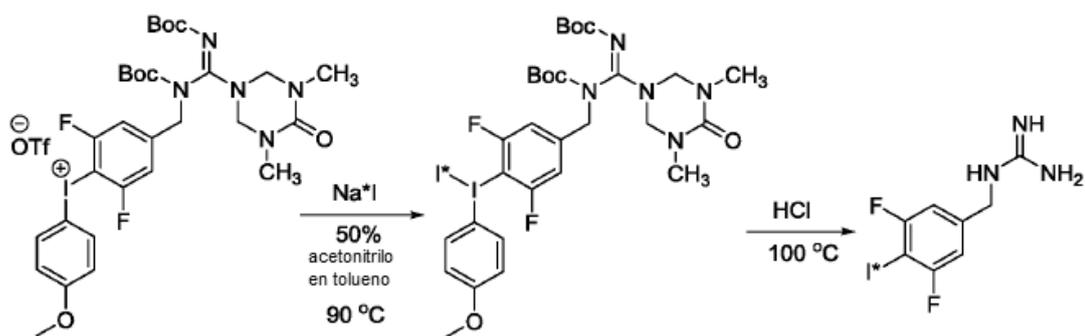
La <sup>124</sup>I-2,4-difluoro-3-yodobencilguanidina se preparó con un rendimiento radioquímico de  $80 \pm 6\%$  ( $n = 4$ ) en la escala de 1-2 mCi usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. Tras el aislamiento, el producto fue  $> 99\%$  químicamente y radioquímicamente puro, según lo probado por HPLC. En comparación con MIBG, el compuesto difluorado mostró una mayor estabilidad térmica frente a la pérdida de yodo durante la reacción de desprotección, por lo que los rendimientos del producto final obtenido fueron significativamente mayores.

#### 30 Ejemplo 29: Preparación de <sup>124</sup>I-4-yodobencilguanidina



La <sup>124</sup>I-4-yodobencilguanidina se preparó con un rendimiento radioquímico del  $62 \pm 6\%$  ( $n = 4$ ) en la escala de 1-2 mCi utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. Tras el aislamiento, el producto fue  $> 99\%$  químicamente y radioquímicamente puro, según lo probado por HPLC.

#### Ejemplo 30: Preparación de <sup>124</sup>I-4-yodo-3,5-difluorobencilguanidina



La  $^{124}\text{I}$ -4-yodo-3,5-difluorobencilguanidina se preparó con un rendimiento radioquímico del  $70 \pm 7\%$  ( $n = 4$ ) en la escala de 1-2 mCi utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 26. Tras el aislamiento, el producto fue  $> 99\%$  químicamente y radioquímicamente puro, según lo probado por HPLC.

### Ejemplo 31: Estudio de imagen y biodistribución de $^{124}\text{I}$ -MIBG preparado mediante dos métodos.

Para determinar si el método de preparación de MIBG afectó la biodistribución del compuesto, se preparó  $^{124}\text{I}$ -MIBG de actividad específica alta utilizando el método de la sal de diarylodonio (Ejemplo 27) y el precursor de resina estannilada convencional; se obtuvieron imágenes de estos compuestos en modelos de roedores.

Se utilizaron ocho ratas Sprague-Dawley macho para el estudio. A su llegada al laboratorio, se inspeccionó a cada animal, se le identificó de forma única con el número de animal escrito en sus colas, y se pesaron. Los animales se consideraron en buen estado de salud y se colocaron inmediatamente en la aclimatación. Los animales tenían entre 6 y 14 semanas de edad y pesaban  $440,5 \pm 36,4$  g.

Después de una dosis intravenosa única de  $^{124}\text{I}$ -MIBG preparada por un precursor de sal de diarylodonio, o  $^{124}\text{I}$ -MIBG preparada con un método convencional, se realizó en las ratas Sprague-Dawley tomografías PET/TC a las 1, 4 y 24 horas después de la inyección del radiotrazador. Se realizó un análisis de biodistribución para cuantificar la cantidad de absorción en el corazón de cada animal, el hígado, los riñones, el tiroides, el músculo del cuádriceps y el cuerpo entero en función del tiempo. Los datos se presentan en unidades de  $\mu\text{Ci}$ ,  $\mu\text{Ci}/\text{mm}^3$ ,  $\% \text{ID}$  y  $\% \text{ID}/\text{g}$ . La pureza radioquímica de todos los compuestos según lo evaluado por HPLC fue  $> 97\%$  dentro de una hora de la administración. No se observó una diferencia cualitativa o cuantitativa en la biodistribución de la  $^{124}\text{I}$ -MIBG preparada por el precursor de sal de diarylodonio y la  $^{124}\text{I}$ -MIBG preparada por un método convencional.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (1):

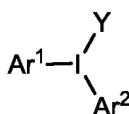


en la que:

10  $\text{Ar}^2$  es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
 $\text{I}^*$  es un isótopo radioactivo del yodo;

comprendiendo el método:

15 (a) hacer reaccionar una mezcla que comprende un compuesto  $\text{M}^*\text{I}$ , en el que M es un contracción y un compuesto de fórmula (2):



2

en la que:

20  $\text{Ar}^1$  es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con  $\text{Ar}^2$ ;  
 Y es un grupo saliente; y  
 $\text{Ar}^2$  es como se ha definido anteriormente; y

25 (b) calentar la mezcla de reacción de la etapa (a);

en donde la actividad específica del isótopo radioactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.

30 2. El método de la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción en la etapa (a) comprende además un disolvente, preferentemente, en donde el disolvente es un disolvente aprótico, preferentemente un disolvente aprótico que comprende un disolvente polar, un disolvente no polar o una mezcla de los mismos, preferentemente un disolvente polar seleccionado del grupo que consiste en: acetonitrilo, acetona, diclorometano, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-difluorobenceno, benzo trifluoruro, dimetoxietano, diglima, éter dietílico, éter dibutílico, y mezclas de los mismos, o un disolvente no polar seleccionado del grupo que consiste en: benceno, tolueno, *o*-xileno, *m*-xileno, *p*-xileno, etilbenceno, tetracloruro de carbono, hexano, ciclohexano, fluorobenceno, clorobenceno, nitrobenceno y mezclas de los mismos, preferentemente, un disolvente no polar que comprende tolueno.

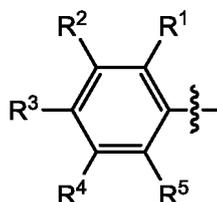
40 3. El método de la reivindicación 2, en el que el disolvente se elimina de la mezcla de reacción antes de la etapa (b).

4. El método de la reivindicación 1, en el que la mezcla de reacción en la etapa (b) comprende además un disolvente, preferentemente un disolvente no polar.

45 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que  $\text{Ar}^1$  está sustituido con al menos un sustituyente que tiene un valor de  $\sigma_p$  de Hammett menor de cero, preferentemente en donde el sustituyente se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), alquenilo ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), alquinilo ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ), -O-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), -C(O)-O-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ), arilo, y heteroarilo.

50 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el isótopo radioactivo del yodo se selecciona entre el grupo que consiste en:  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  e  $^{131}\text{I}$ .

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que  $\text{Ar}^1$  es:



55

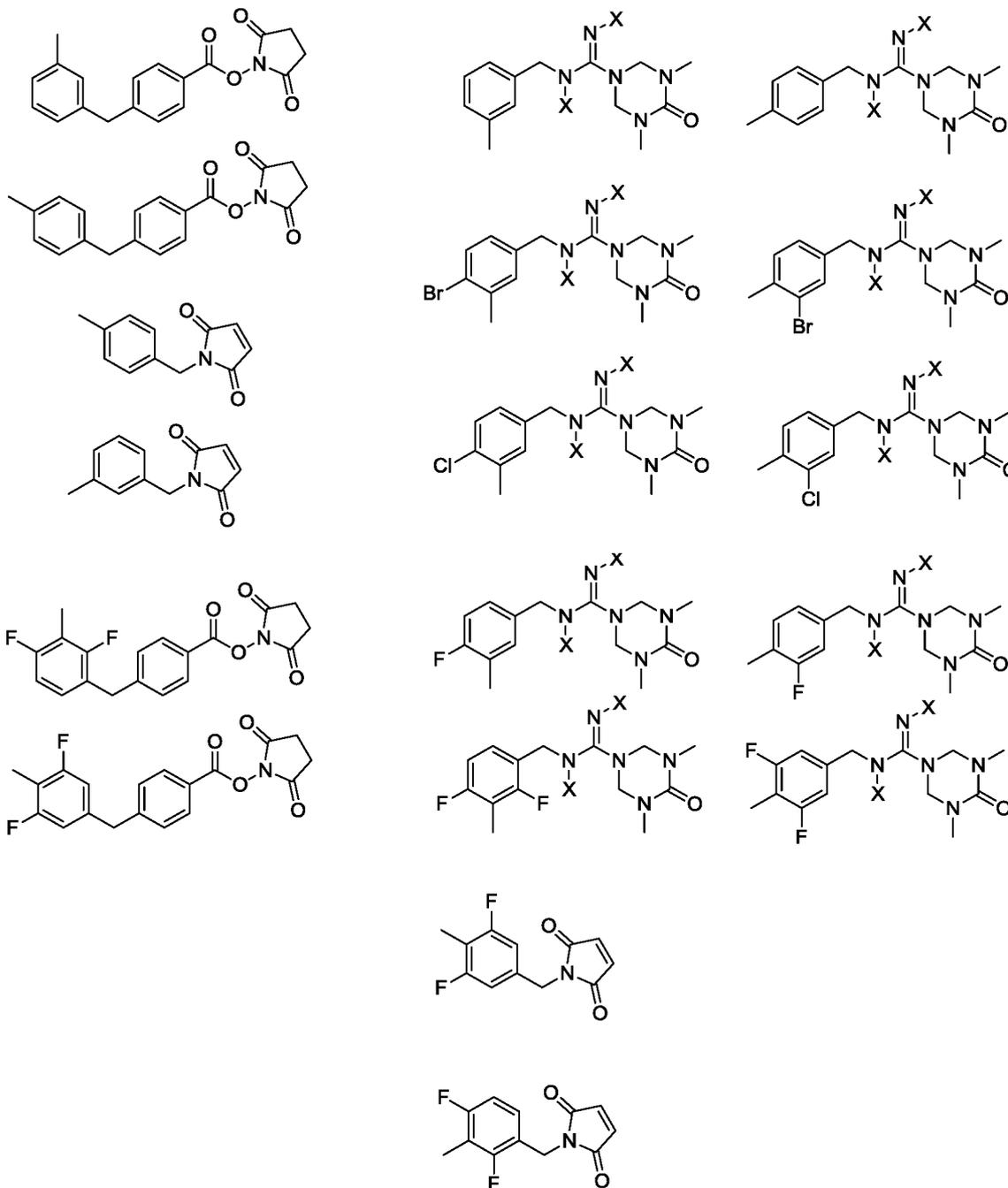
en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -C(O)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), arilo y heteroarilo, o dos o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se juntan para formar un sistema de anillo de arilo o heteroarilo condensado.

5

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que Ar<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en: un derivado de fenilalanina, un derivado de tirosina, un derivado de triptófano, un derivado de histidina y un derivado de estradiol.

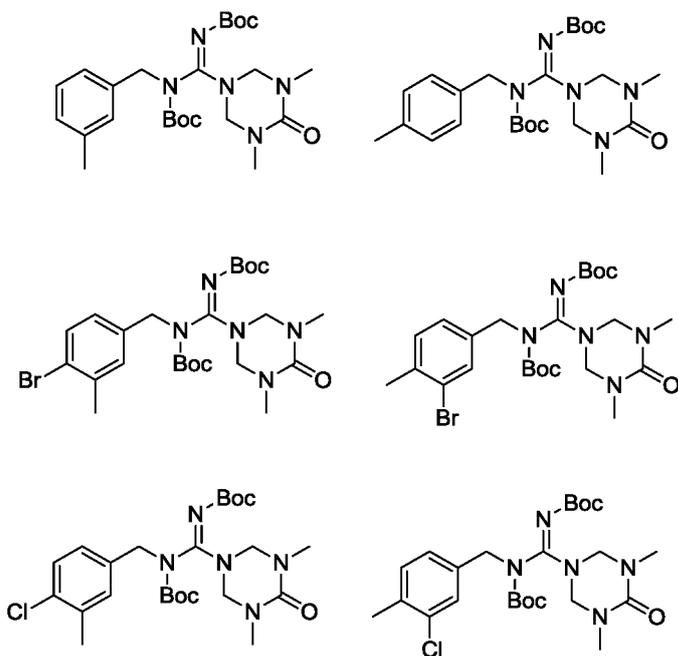
10 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que Ar<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:



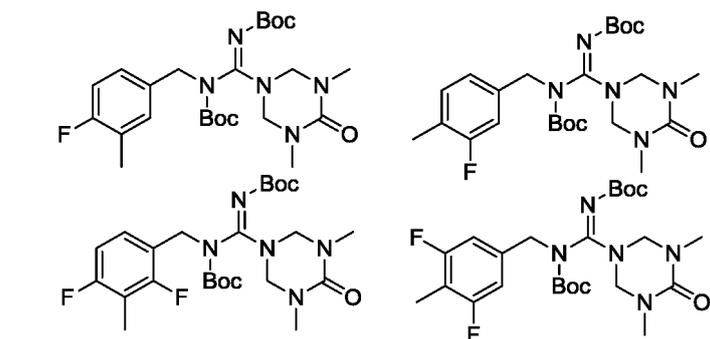
15

20

en los que cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en donde Ar<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en:



5



10

en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

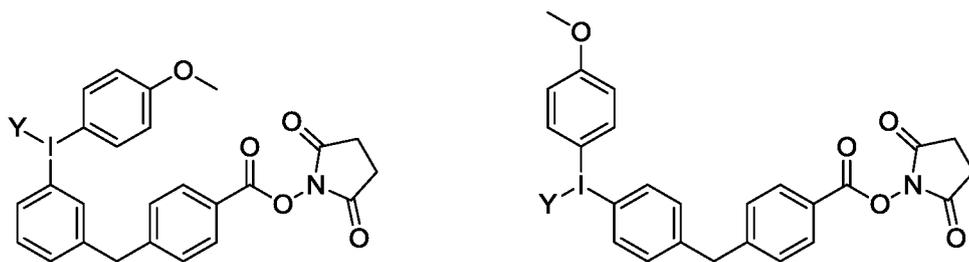
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que Y se selecciona entre el grupo que consiste en: triflato, mesilato, nonaflato, hexaflato, tosilato, nosilato, brosilato, sulfonato de perfluoroalquilo, tetrafenilborato, hexafluorofosfato, trifluoroacetato, tetrafluoroborato, perclorato, carboxilato de perfluoroalquilo y cloruro.

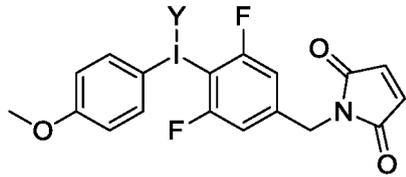
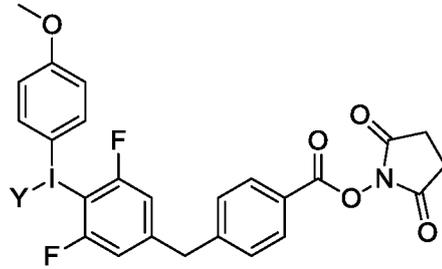
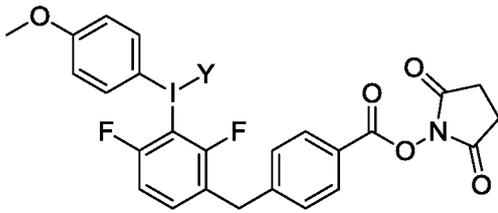
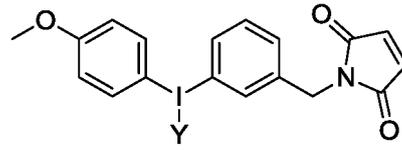
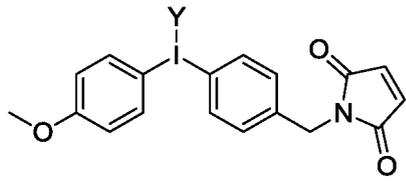
15

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que M se selecciona entre el grupo que consiste en: litio, potasio, sodio, cesio, complejos de litio, sodio, potasio o cesio con criptandos o éteres corona, cationes amonio tetrasustituidos y cationes fosfonio.

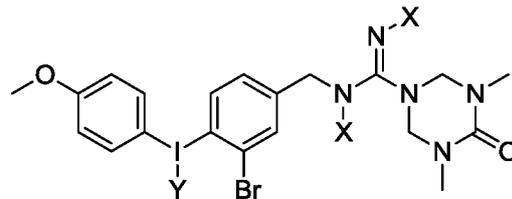
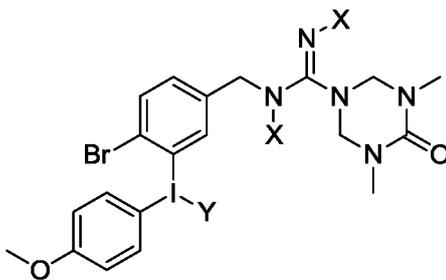
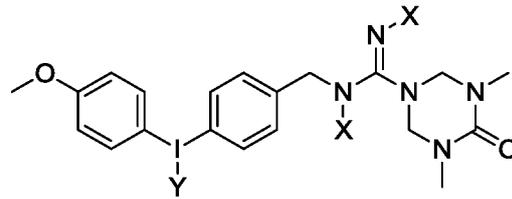
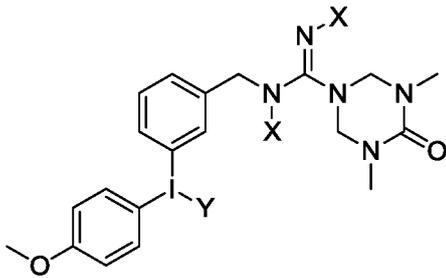
20

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto de fórmula (2) se selecciona entre el grupo que consiste en:

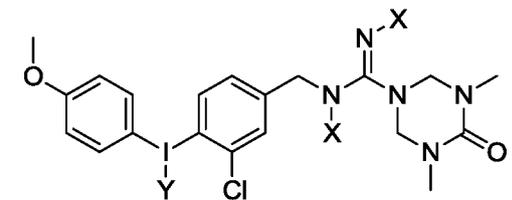
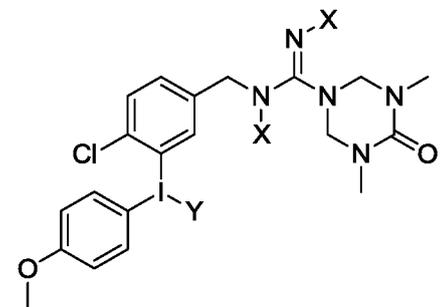


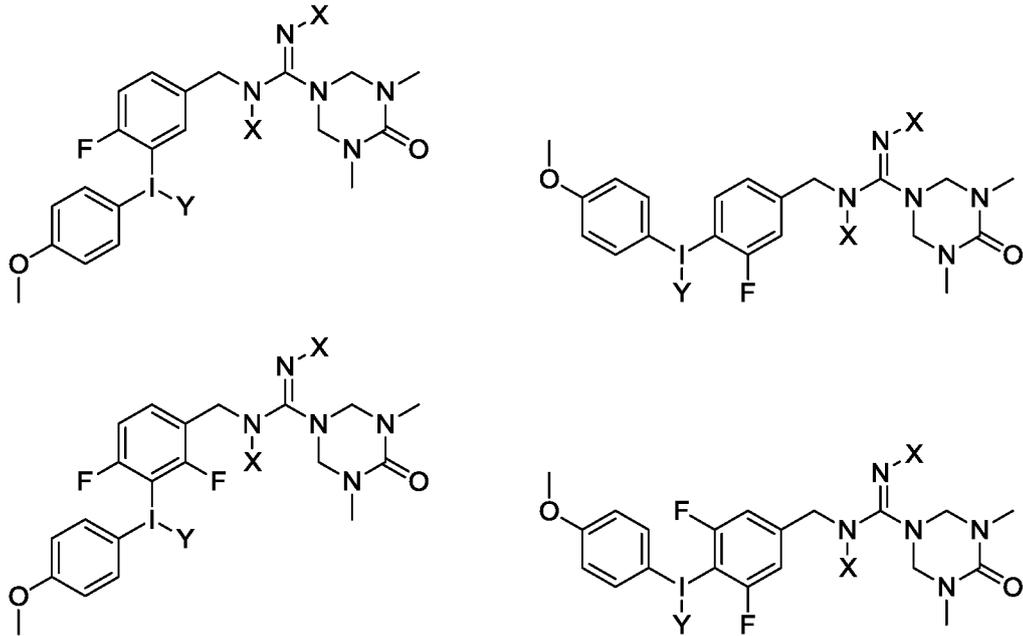


5

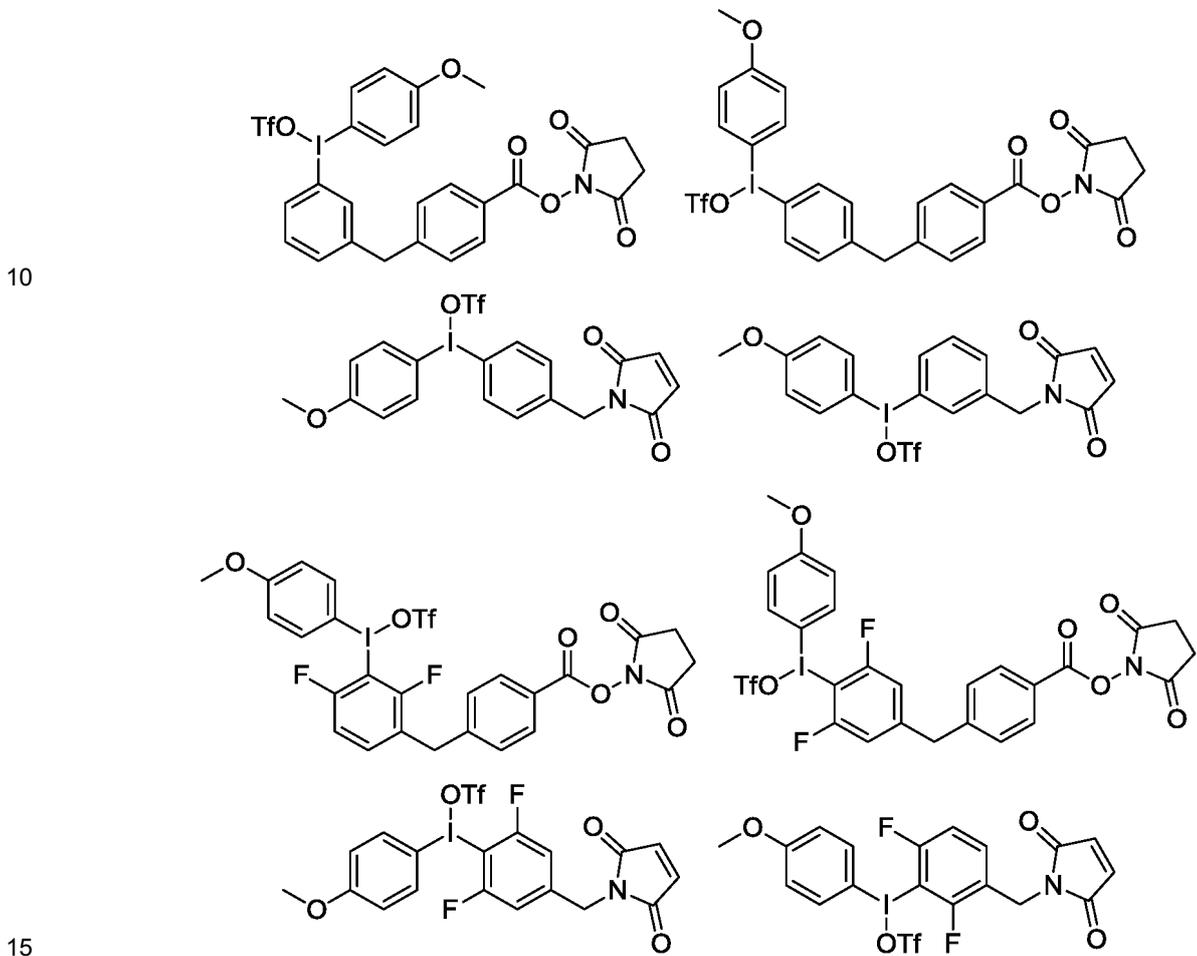


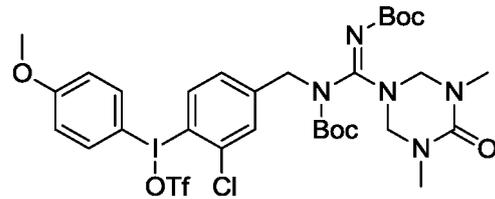
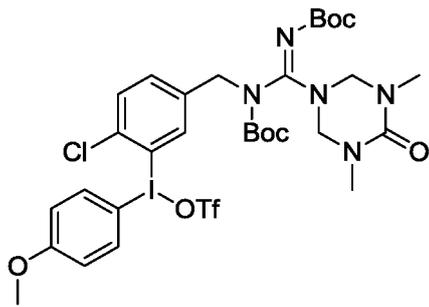
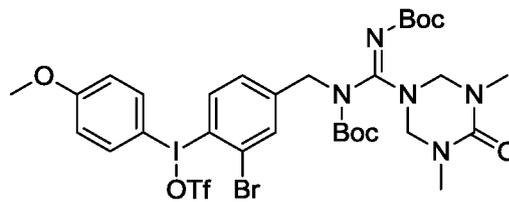
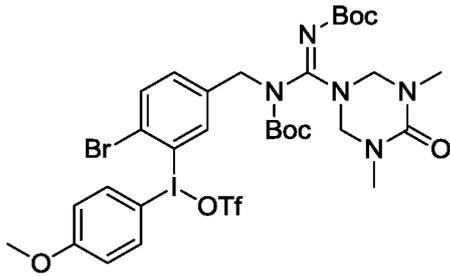
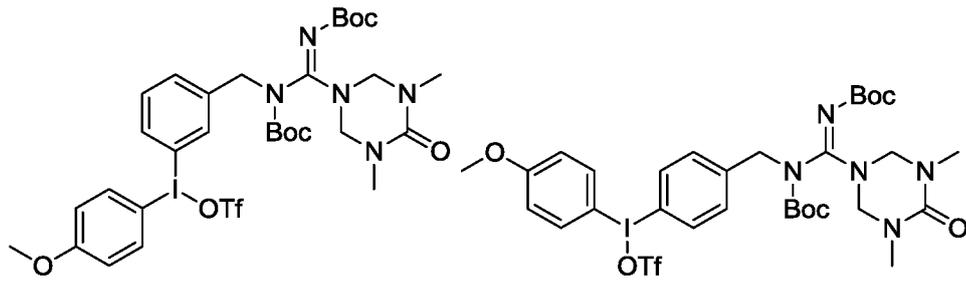
10



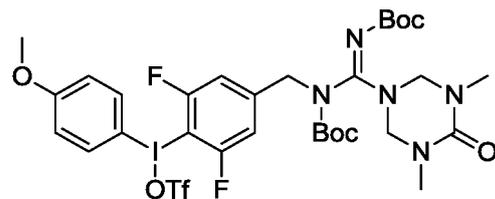
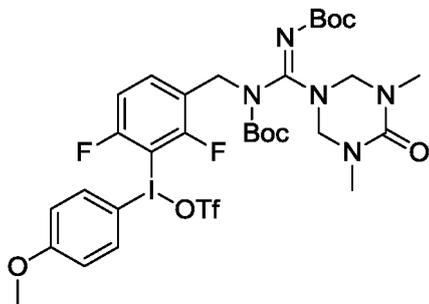
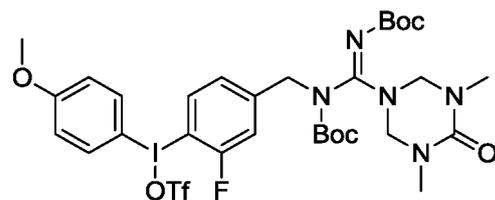
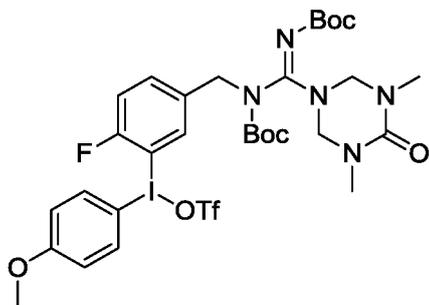


5 en los que cada Y es independientemente un grupo saliente como se ha definido anteriormente; y cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (2) se selecciona entre el grupo que consiste en:





5

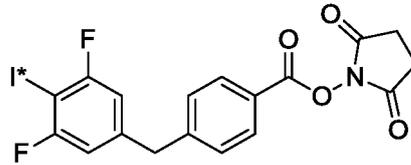
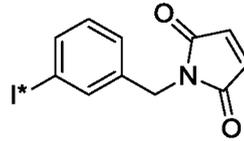
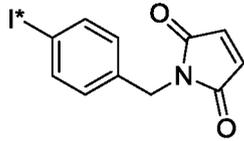
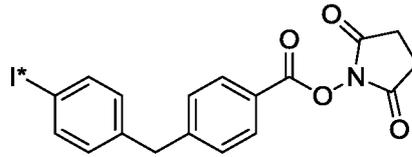
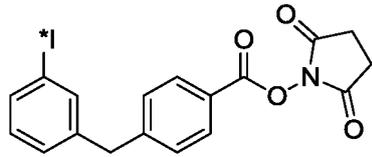


10

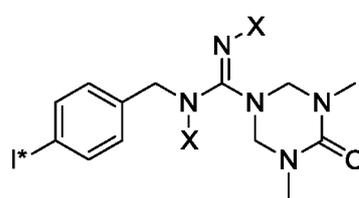
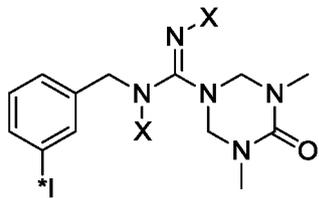
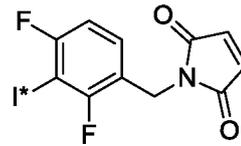
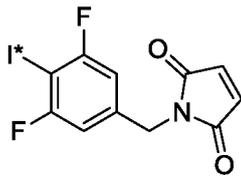
en los que Tf representa triflato y Boc representa t-butoxicarbonilo.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto de fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en:

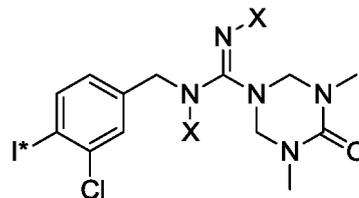
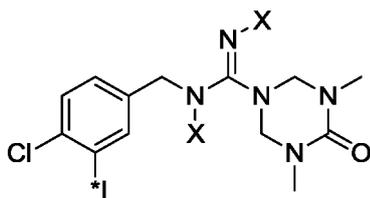
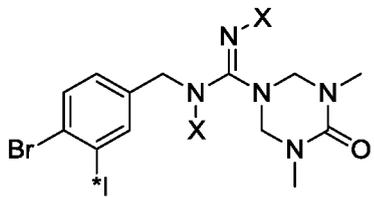
15

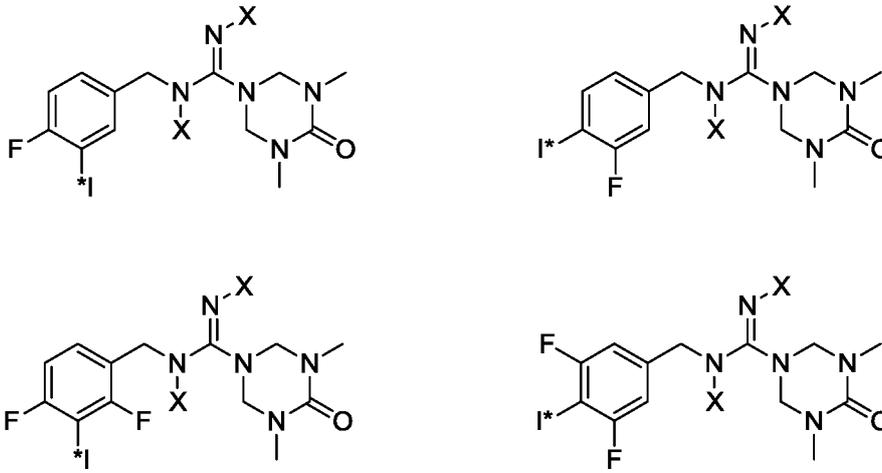


5

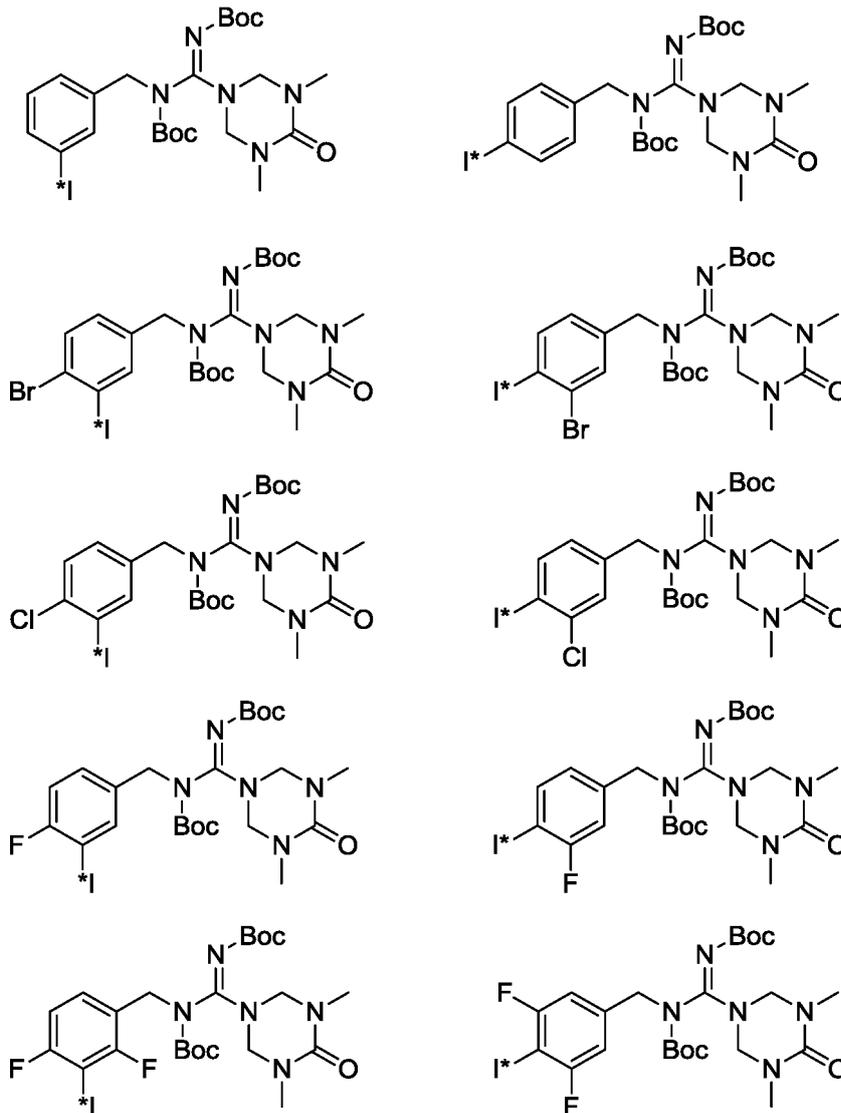


10





5 en los que cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (1) se selecciona entre el grupo que consiste en:

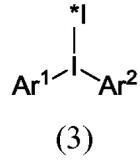


10

15

en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

14. Un compuesto de Fórmula (3):



5 en la que:

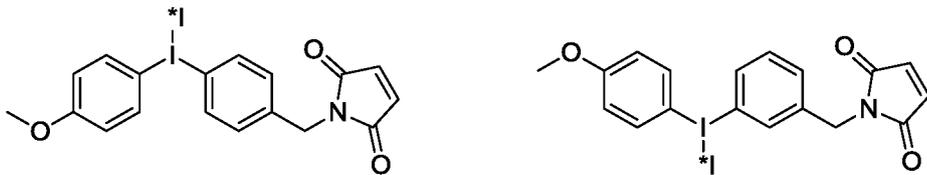
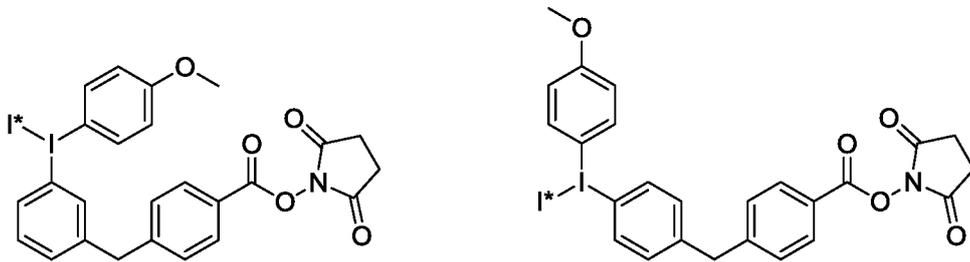
Ar<sup>1</sup> es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con Ar<sup>2</sup>;

Ar<sup>2</sup> es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y

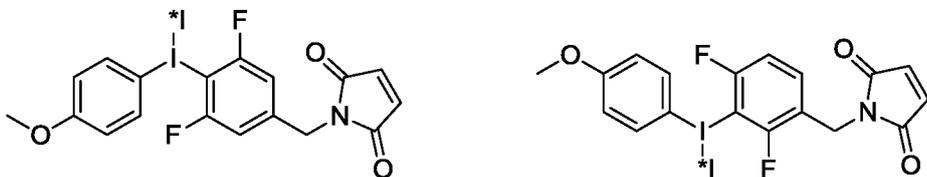
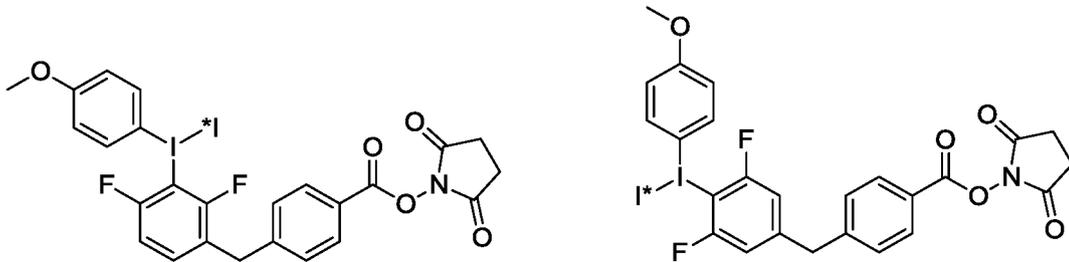
\*I es un isótopo radiactivo de yodo,

10

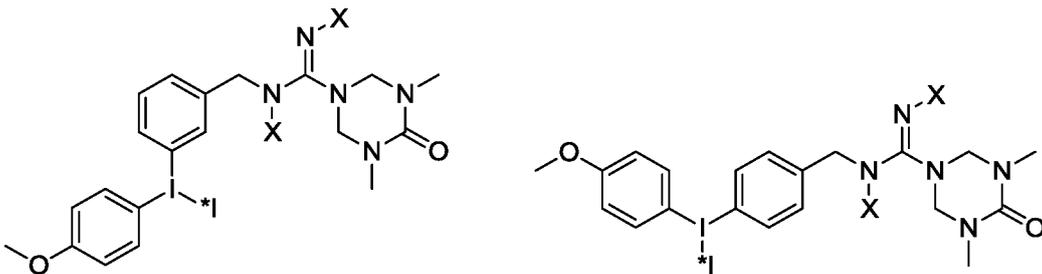
preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) se selecciona entre el grupo que consiste en:

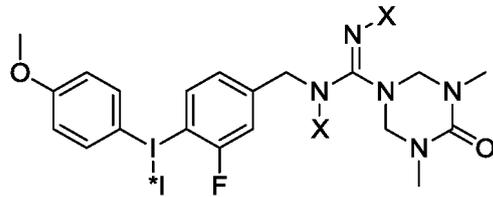
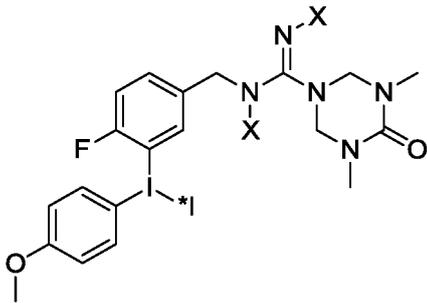
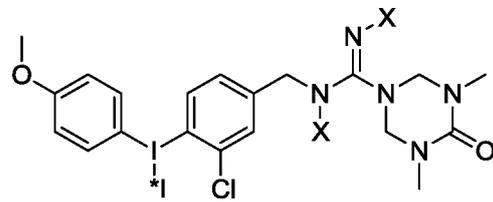
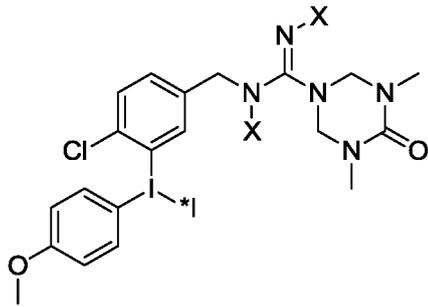
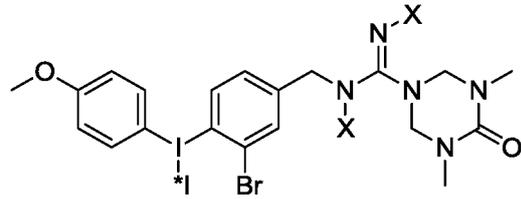
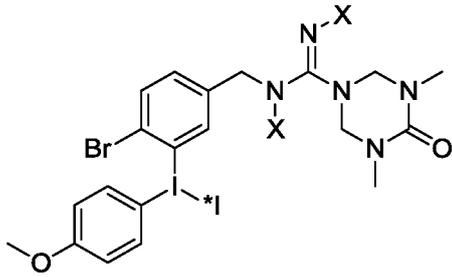


15

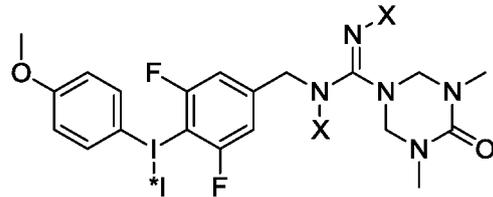
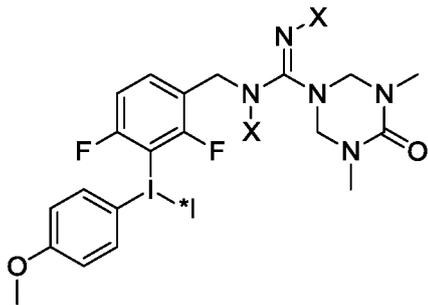


20

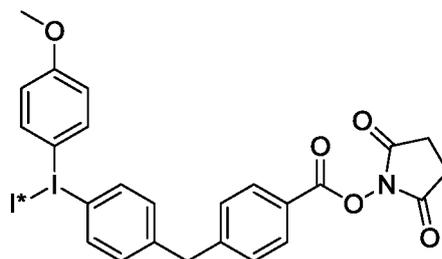
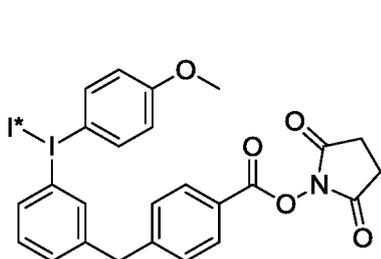




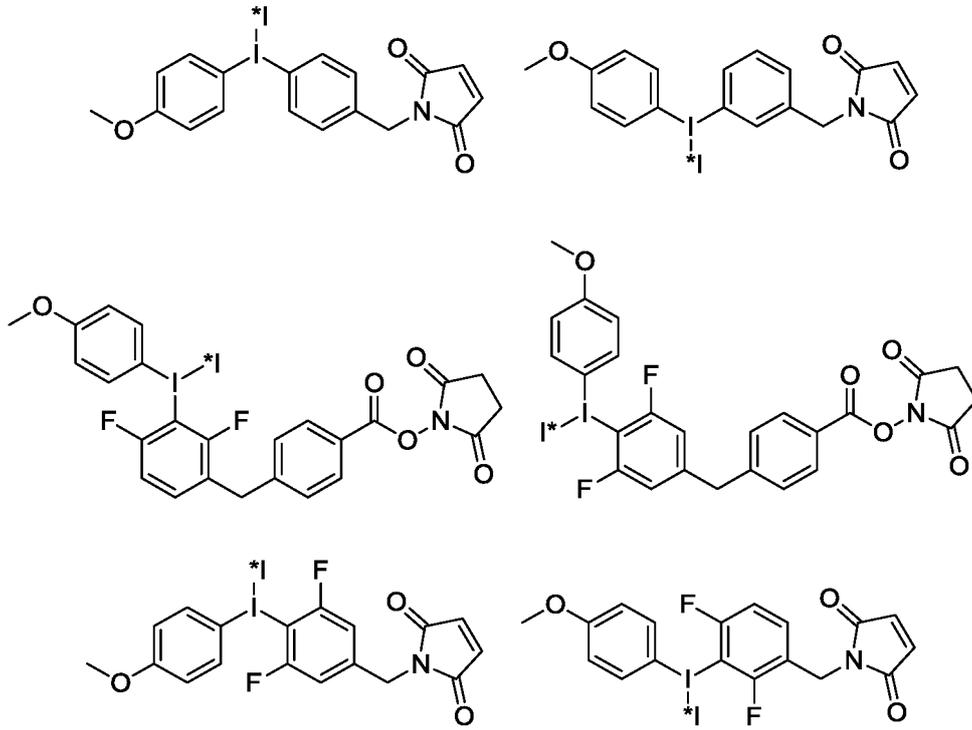
5



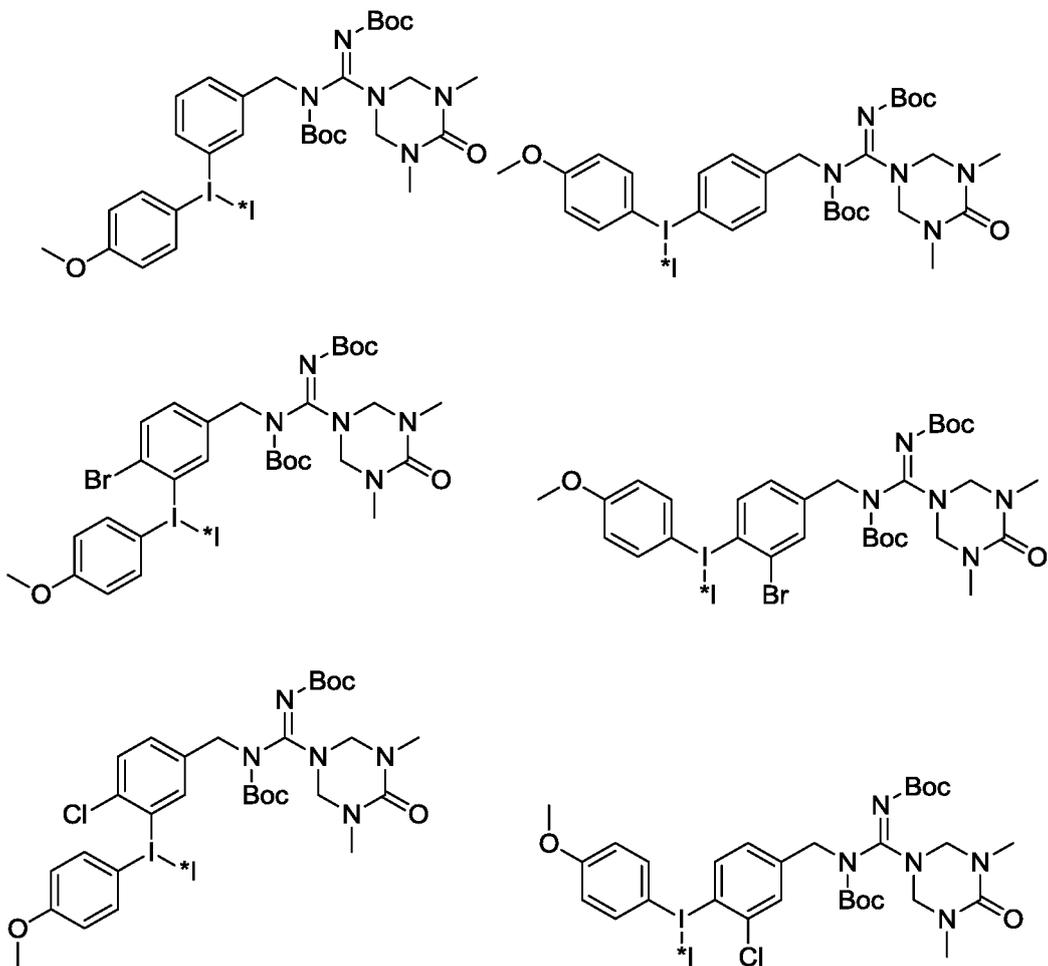
10 en los que cada X es independientemente un grupo protector, preferentemente en donde el compuesto de fórmula (3) se selecciona entre el grupo que consiste en:

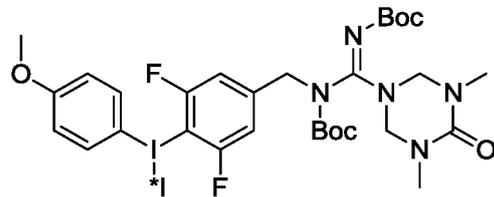
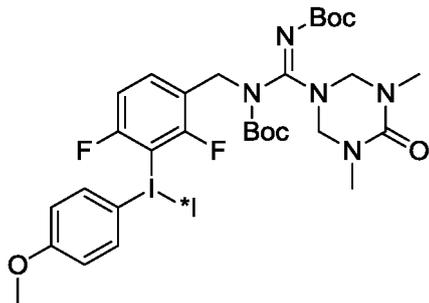
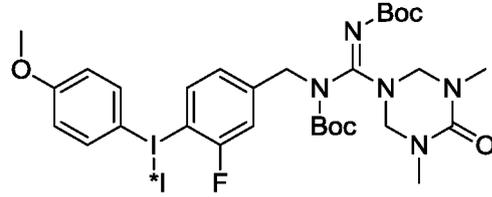
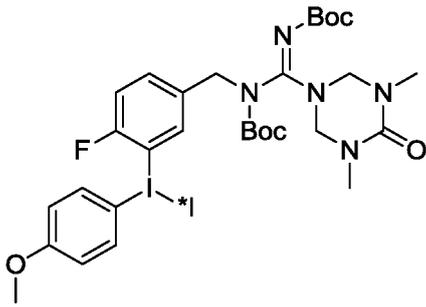


5



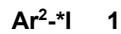
10





5 en los que Boc representa t-butoxicarbonilo.

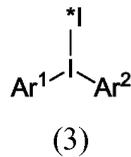
15. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (1)



10 en la que:

$\text{Ar}^2$  es un sistema de anillo de arilo o heteroarilo; y  
 $^*\text{I}$  es un isótopo radiactivo del yodo;

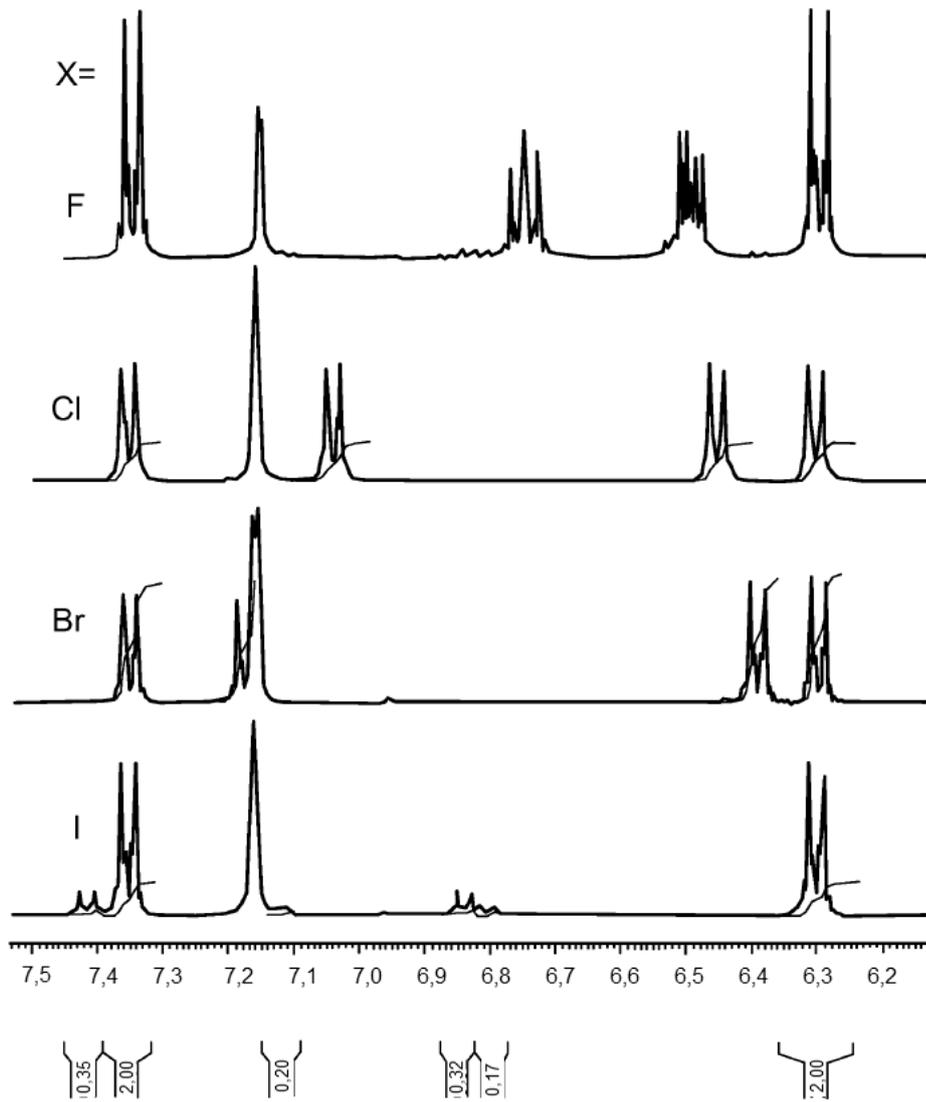
15 comprendiendo el método calentar un compuesto de Fórmula (3):



20 en la que:

$\text{Ar}^1$  es un sistema de anillo arilo o heteroarilo rico en electrones en comparación con  $\text{Ar}^2$ ; y  
 $\text{Ar}^2$  es como se ha definido anteriormente;

25 en donde la actividad específica del isótopo radiactivo del yodo es al menos aproximadamente 10 mCi/mg.



**FIG. 1**