

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 286**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 279/04 (2006.01)
C07C 279/06 (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01)
C07C 215/60 (2006.01)
C07C 217/70 (2006.01)
A61K 101/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007** **E 12152817 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020** **EP 2474525**

54 Título: **Ligandos para la formación de imágenes de la inervación cardíaca**

30 Prioridad:

26.12.2006 US 877211 P

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

11.02.2021

73 Titular/es:

LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC. (100.0%)
331 Treble Cove Road
North Billerica, MA 01862, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 805 286 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

Ligandos para la formación de imágenes de la innervación cardíaca

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] Se describen nuevos compuestos que encuentran uso como agentes de formación de imágenes dentro de las aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, formación de imágenes PET y SPECT). También se proporcionan métodos para usar los compuestos para obtener imágenes de la innervación cardíaca.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición que afecta cada vez más personas cada año. Esta condición se define como la etapa final común de muchas enfermedades cardíacas frecuentes (por ejemplo, infarto de miocardio, sobrecarga de presión, sobrecarga de volumen, miocarditis viral, miocardiopatía tóxica) y se caracteriza por una progresión incesante. El daño miocárdico resultante de tales eventos junto con la activación neurohormonal y de citoquinas, es sospechoso de las causas de la remodelación de la cámara del corazón, una fase inicial de la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico temprano de la insuficiencia cardíaca es difícil porque el proceso de remodelación precede al desarrollo de los síntomas por meses o incluso años. Las pruebas de diagnóstico actuales (p. ej., ecocardiograma bidimensional junto con estudios de flujo Doppler) solo revelan cambios en el corazón en las últimas etapas de la enfermedad. Hasta la fecha, no existe cura para la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico temprano es un factor clave para lograr un buen pronóstico y manejo de esta enfermedad.

[0003] Un agente de imagen que identifica a los pacientes en la insuficiencia cardíaca temprana permitiría mejoras inmediatas de tratamiento y de estilo de vida para las personas que viven con esta enfermedad. En el pasado, los investigadores han investigado una variedad de marcadores biológicos encontrados en la insuficiencia cardíaca para desarrollar métodos para la detección de las primeras etapas de la insuficiencia cardíaca. Se descubrió que el sistema nervioso simpático cardíaco (CSNS), que forma parte del sistema nervioso autónomo, es uno de los marcadores biológicos de interés.

[0004] El sistema nervioso autónomo, que desempeña un papel crucial en la regulación de la función cardíaca, consta de los CSNS y el sistema nervioso parasimpático cardíaco (CPNS). En las dos ramas de las innervaciones autónomas cardíacas, el CSNS y el CPNS, las neuronas simpáticas posganglionares se comunican entre sí a través del neurotransmisor norepinefrina (NE). Estas ramas trabajan en oposición finamente sintonizada entre sí en el corazón. Por lo tanto, el estímulo para el sistema nervioso simpático provoca el aumento de la contractilidad, la aceleración de la frecuencia cardíaca y la conducción, que está mediada por la acción de la NE en los adrenoreceptores post-sinápticos β_1 . La estimulación de los nervios parasimpáticos, por otro lado, conduce a una disminución de la frecuencia cardíaca y la conducción. Esto está mediada por la acción de la acetilcolina en receptores de acetilcolina muscarínicos M_2 postsinápticos.

[0005] El NE es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares. NE se almacena en vesículas dentro de las neuronas y se libera por exocitosis mediada por Ca^{+2} en la hendidura sináptica tras la despolarización del nervio. La mayor parte de la noradrenalina liberada es devuelta a la neurona por el transportador de noradrenalina (NET; también conocido como mecanismo "Captación-1") y reenvasado en vesículas de almacenamiento por el transportador de monoamina vesicular (VMAT). La cantidad restante de NE en la hendidura sináptica se une a los adrenoreceptores β_1 postsinápticos que controlan la contractilidad cardíaca, la aceleración de la frecuencia cardíaca y la conducción cardíaca. Las concentraciones tisulares de NE en el corazón normal generalmente se consideran marcadores confiables de la densidad del nervio simpático regional, que se distribuyen uniformemente por todo el corazón.

[0006] Las anomalías en la innervación cardíaca se han implicado en la fisiopatología de muchas enfermedades cardíacas, que incluyen muerte cardíaca súbita, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía autonómica diabética, isquemia miocárdica y arritmias cardíacas. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por un estado hiperadrenérgico por el cual aumentan los niveles sistémicos de NE y aumenta la propagación local de catecolaminas. Se ha documentado que hay una reducción en la densidad o función de la captación cardíaca-1 en muestras de tejido de pacientes humanos y modelos animales, lo que puede ser la razón del aumento en la cantidad de NE sistémica observada en el tejido del miocardio. El desarrollo de métodos para evaluar los cambios fisiológicos de la captación de NE-1 en el miocardio es, por lo tanto, altamente deseable.

[0007] Como se describe en la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20060127309, cintigrafía médica (por ejemplo, Medicina Nuclear) es un componente clave de la práctica médica moderna. Esta metodología implica la administración, típicamente mediante inyección, de cantidades trazadoras de una sustancia radiactiva (p. ej., agentes radiotrazadores, agentes radioterapéuticos y agentes radiofarmacéuticos), que posteriormente se localizan en el cuerpo de una manera que depende de la función fisiológica del órgano o sistema de tejido en estudio. Las emisiones del radiotrazador, más comúnmente fotones gamma, se graban con un detector fuera del cuerpo, creando un mapa de la distribución del radiotrazador dentro del cuerpo. Cuando las interpreta un médico debidamente capacitado, estas imágenes brindan información de gran valor en el diagnóstico clínico y el tratamiento de la

enfermedad. Las aplicaciones típicas de esta tecnología incluyen la detección de enfermedad de la arteria coronaria (p. ej., escaneo de talio) y la detección de afectación cancerosa de los huesos (p. ej., escaneo óseo). La gran mayoría de las imágenes clínicas de radionúclidos se realiza utilizando radiotrazadores y detectores de emisión de rayos gamma conocidos como "cámaras de rayos gamma".

[0008] Los recientes avances en el diagnóstico por imagen, tales como la resonancia magnética (MRI), tomografía computarizada (CT), tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET) han hecho un impacto significativo en cardiología, neurología, oncología y radiología. Aunque estos métodos de diagnóstico emplean diferentes técnicas y producen diferentes tipos de información anatómica y funcional, esta información a menudo es complementaria en el proceso de diagnóstico. En términos generales, el PET usa agentes de imagen etiquetados con los emisores de positrones como ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , ^{75}Br , ^{76}Br y ^{124}I . SPECT usa agentes de imagen etiquetados con los emisores de fotones individuales como ^{201}Tl , ^{99}Tc , ^{123}I , y ^{131}I .

[0009] Compuestos a base de glucosa y a base de aminoácido también se han utilizado como agentes de formación de imágenes. Los compuestos a base de aminoácidos son más útiles en el análisis de células tumorales, debido a su absorción e incorporación más rápidas en la síntesis de proteínas. De los compuestos basados en aminoácidos, compuestos que contienen ^{11}C y ^{18}F se han utilizado con éxito. Los aminoácidos radiomarcados que contienen ^{11}C adecuados para la formación de imágenes incluyen, por ejemplo, L-[1- ^{11}C]leucina, L-[1- ^{11}C]tirosina, L-[metilo- ^{11}C]metionina y L-[1- ^{11}C]metionina.

[0010] Las exploraciones PET implican la detección de rayos gamma en forma de fotones de aniquilación de isótopos radiactivos emisores de positrones de corta duración que incluyen, entre otros, ^{18}F con una vida media de aproximadamente 110 minutos, ^{11}C con una vida media de aproximadamente 20 minutos, ^{13}N con una vida media de aproximadamente 10 minutos y ^{15}O con una vida media de aproximadamente 2 minutos, utilizando el método de coincidencia. Para los estudios de imagen PET de la inervación simpática cardíaca, los compuestos marcados con carbono 11 (^{11}C) como la metahidroxiefedrina [^{11}C] (HED) se usan con frecuencia en los principales centros de PET que tienen ciclotrones internos e instalaciones de radioquímica. Recientemente, el mercado de la medicina nuclear ha visto un aumento sustancial en los centros de imágenes PET independientes que no tienen ciclotrones. Estas instalaciones de tipo satélite suelen utilizar 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) para obtener imágenes PET de tumores cancerosos.

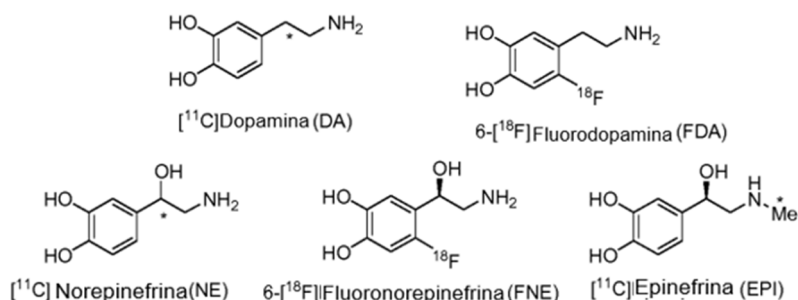
[0011] SPECT, por otro lado, usa isótopos de vida más larga que incluyen pero no se limitan a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una vida media de aproximadamente 6 horas y ^{201}Tl con una vida media de aproximadamente 74 horas. Sin embargo, la resolución en los sistemas SPECT actuales es menor que la disponible actualmente en los sistemas PET.

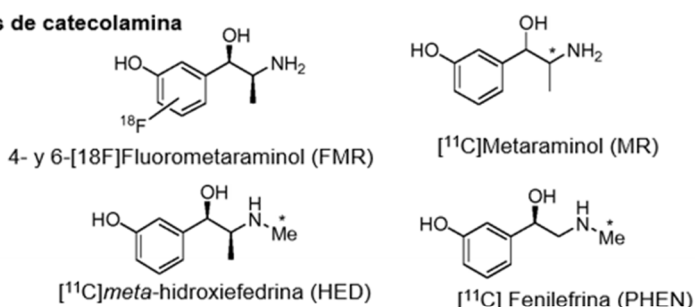
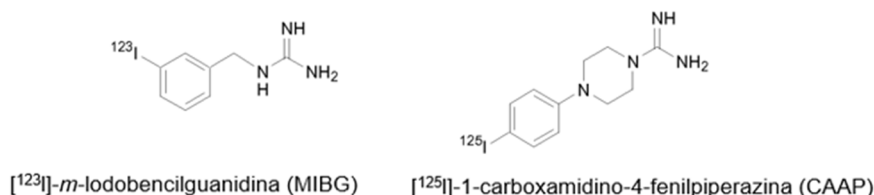
[0012] Se han desarrollado los radiotrazadores de orientación a cada rama de la inervación autonómica cardíaca. Sin embargo, el número de trazadores desarrollados para las neuronas simpáticas es mucho mayor que los desarrollados para las neuronas parasimpáticas. Hay dos razones para esto. Primero, el NET no es selectivo y transportará fácilmente análogos estructurales de NE en la varicosidad simpática. El portador de absorción de colina, por otro lado, es altamente selectivo. En segundo lugar, hay una población densa de los nervios simpáticos en la pared ventricular izquierda en comparación con las neuronas parasimpáticas que se encuentran en las paredes delgadas de las aurículas y los ganglios de conducción. Por lo tanto, esto ha facilitado la obtención de imágenes de las neuronas simpáticas. Las siguientes estructuras son ejemplos de catecolaminas y análogos de catecolaminas radiomarcados, y guanidinas utilizadas para estudiar las neuronas simpáticas cardíacas.

Catecolaminas radiomarcadas y análogos de catecolaminas, y guanidinas utilizadas para el estudio de las neuronas simpáticas cardíacas

[0013]

Catecolaminas

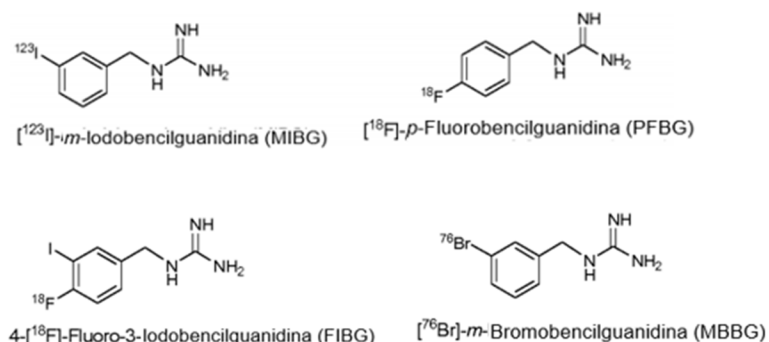


Análogos de catecolamina**Guanidinas**

[0014] [¹¹C]Dopamina ([¹¹C]DA) y se han utilizado 6-[¹⁸F]fluorodopamina (6-[¹⁸F]FDA) para obtener imágenes de perros y babuinos, respectivamente. 6-[¹⁸F]FDA mostró una rápida absorción y eliminación, y buenas imágenes del corazón. [¹¹C]Norepinefrina ([¹¹C]NE) se ha utilizado para obtener imágenes planas del corazón canino y se visualiza claramente el miocardio ventricular izquierdo en un mono cinomólogo. 6-[¹⁸F]fluoronorepinefrina (6-[¹⁸F]FNE) también se ha utilizado para obtener imágenes del corazón del babuino y mostró una alta absorción y retención. La cinética miocárdica de [¹¹C]epinefrina ([¹¹C]EPI) se ha estudiado ampliamente y se maneja de manera similar a NE y se ha utilizado para evaluar cambios neuronales en pacientes con trasplante cardíaco.

[0015] Los análogos de catecolaminas como 1*R*,2*S*-6-[¹⁸F]-fluorometaraminol (6-[¹⁸F] FMR), [¹¹C] hidroxiefedrina ([¹¹C] HED) y [¹¹C] fenilefrina ([¹¹C] PHEN) también se han utilizado de manera muy efectiva para estudiar el sistema nervioso simpático. [¹²³I]-*meta*-yodobencilguanidina (MIBG) es otro análogo de catecolamina ampliamente estudiado que muestra la captación neuronal y la captación por los miocitos cardíacos, al estudiar las fibras nerviosas simpáticas del corazón. Los estudios con MIBG permiten a los médicos mapear la distribución regional de las fibras nerviosas en el corazón utilizando dispositivos de imágenes que se encuentran en todas las clínicas de medicina nuclear. MIBG también se usa para diagnóstico por imágenes y radioterapia de tumores adrenérgicos, como neuroblastoma y feocromocitoma. [¹²³I] MIBG se ha utilizado para delinear el daño nervioso mientras que [¹¹C] HED se ha utilizado para demostrar anomalías neuronales en una serie de afecciones cardíacas que incluyen corazones trasplantados, cardiomiopatía, infarto agudo de miocardio y neuropatía diabética cardíaca. Sin embargo, MIBG es un trazador SPECT y, por lo tanto, no proporciona información cuantitativa.

[0016] Por último, [¹²⁵I]-CAAP fue el primero 1-carboxamidino-4-fenilpiperazina [¹²⁵I]-radiomarcado. Los estudios comparativos de [¹²⁵I]-CAAP con [¹²⁵I]-MIBG en estudios de distribución de tejidos en ratas demostraron una absorción equivalente del radiotrazador en el tejido cardíaco. Se especula que la absorción y retención de los compuestos en el tejido del miocardio se debe al mismo mecanismo de acción, que reconoce la funcionalidad de guanidina en ambos sustratos. NET captación-1 es un posible modo de acción. Por lo tanto, se desarrollaron varios radiotrazadores emisores de positrones como se muestra a continuación.

Análogos emisores de MIBG y positrones**[0017]**

[0018] De los tres trazadores de bencilguanidina PET desarrollados sólo uno, 4-[¹⁸F]fluoro-3-iodobencilguanidina ([¹⁸F]FIBG) demostró absorción y comportamiento similar a MIBG in vivo.

[0019] Todos los trazadores mencionados anteriormente dan información valiosa, pero tienen sus limitaciones. Estos incluyen la inestabilidad metabólica (NE, FNE, DA, FDA, PHEN, EPI y CAAP) o la liberación de noradrenalina farmacológicamente activa (FMR). MIBG también tiene sus inconvenientes. Tiene una captación extraneuronal considerable mediada por difusión pasiva y por el mecanismo de captación-2 (transporte de membrana). Y, al ser un agente SPECT, como CAAP, MIBG no proporciona información cuantitativa y tiene otras limitaciones asociadas. Por lo tanto, existe la necesidad de trazadores que muestren las siguientes características:

- a) estabilidad,
- b) no causan liberación de NE (reduciendo así los efectos secundarios),
- c) dan información cuantitativa, y/o
- d) alta afinidad por VMAT.

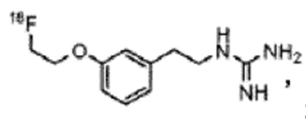
[0020] US 2006/127309 A1 proporciona un número de compuestos de feniletilguanidina radiomarcados que pueden ser utilizados como agentes de formación de imágenes.

SUMARIO DE LA INVENCION

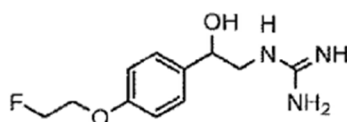
[0021] Las realizaciones de la presente invención se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

[0022] En particular, la presente invención se refiere a un compuesto para uso como un agente de imagen seleccionado de:

a)

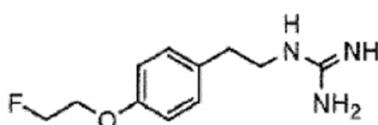


b) sal de hidrocloreto del siguiente compuesto



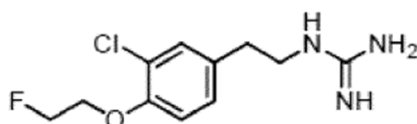
de la estructura de 1-(2-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio;

c) sal de clorhidrato del siguiente compuesto



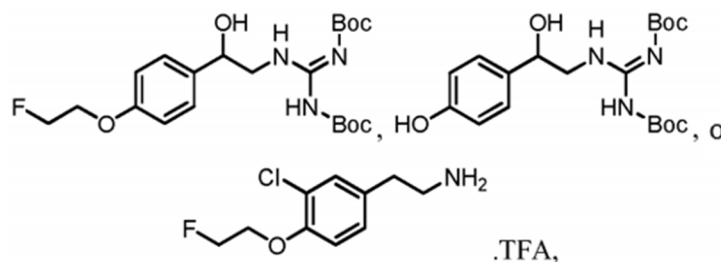
de la estructura 1-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenetilo)cloruro de guanidinio; o

d) sal de trifluoroacetato del siguiente compuesto



de la estructura 3-cloro-4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio; en donde F es ¹⁸F;

o
un compuesto que tiene la estructura:

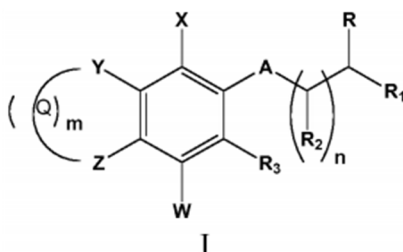


opcionalmente, cuando está presente, F es ^{18}F .

[0023] La presente invención también se refiere a un método de formación de imágenes de inervación cardiaca y una composición para la formación de imágenes tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

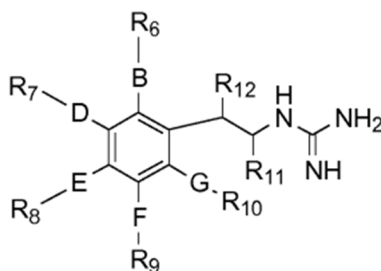
[0024] La presente invención proporciona nuevos compuestos que encuentran uso como agentes de formación de imágenes dentro de aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, formación de imágenes PET y SPECT). También se proporcionan métodos para usar los compuestos para obtener imágenes de la inervación cardíaca. En algunas realizaciones de la presente invención, los radiotrazadores basados en PET exhiben mayor estabilidad, menor liberación de NE (reduciendo así los efectos secundarios), información cuantitativa mejorada y/o alta afinidad por VMAT. En general, los trazadores de PET pueden basarse en compuestos que se derivatizan con ^{18}F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, ceto α , bencílico, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras a continuación. Alternativamente, un grupo metilo α puede ser añadido a la amina, y/o la funcionalidad catecol puede eliminarse o enmascararse como una manera de hacer estas moléculas más estables.

[0025] Radiotrazadores basados en PET pueden tener una estructura como se ilustra en la estructura general I:



en donde m = 0, 1, o 2; n = 0, 1, 2 y A es O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, y el resto de imagen Im. Q consiste en grupos puente que pueden estar presentes entre Y y Z, y hacia R₂. Los grupos puente Q pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en CH₂, CH, CR₅, N, NH, NR₅, O y S en una combinación tal que cree una estructura químicamente estable. Los sustituyentes W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, NR₄, F, Cl, Br, I, Im, arilo y heteroarilo. R₄ y R₅ pueden ser sustituyentes H, alquilo, arilo o heteroarilo. En una realización alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con diversos grupos funcionales como se describe más adelante.

[0026] Un radiotrazador basado en PET puede tener estructura II como sigue:

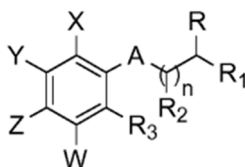


II

en donde los grupos de enlazador B, D, E, F, y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo (C₁-C₅; preferentemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, ariloxi, alcoxiaralquilo, tioalquilo y heterocíclico. R₆ a R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

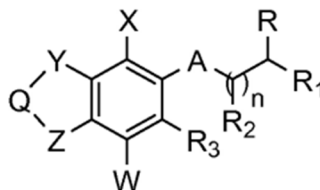
H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, y el resto de imagen Im. R₄ y R₅ pueden ser sustituyentes H, alquilo, arilo o heteroarilo. Y, Im se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, ¹¹¹In y ⁹⁰Y.

5 [0027] Un compuesto radiotrazador basado en PET puede tener la siguiente Estructura Alfa:



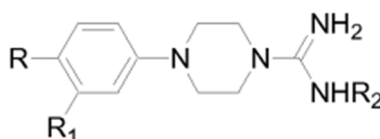
10 en donde n = 0, 1, 2, 3 y A es O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄, e Im. Los sustituyentes W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo y heteroarilo. R₄, R₅ y R₆ son sustituyentes H, alquilo, arilo o heteroarilo. Y, el resto formador de imágenes, Im, puede ser seleccionado del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, o ¹¹¹In.

20 [0028] Además, un compuesto radiotrazador PET puede tener Estructura Beta:



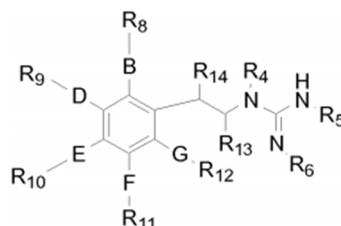
25 en donde n = 0, 1, 2, 3 y A = O o está ausente R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂O₄ e Im. Los sustituyentes W y X pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo y heteroarilo. Y y Z pueden seleccionarse del grupo que consiste en CH, CH₂, O, N, NR₇ y CH=CH. El grupo puente Q está ausente o seleccionado del grupo que consiste en CH, CR₄, CH₂, N, NR₄, NH, S y O. R₄, R₅, y R₆ son sustituyentes H, alquilo, arilo o heteroarilo.

35 [0029] Un radiotrazador basado en PET puede tener Estructura Chi como sigue:



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

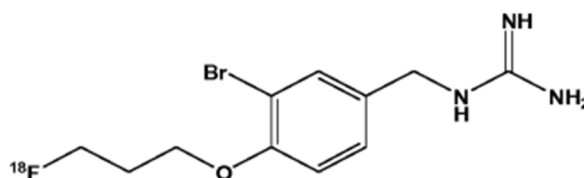
45 [0030] Un radiotrazador basado en PET puede tener Estructura Delta de la siguiente manera:



60 en donde grupos de unión B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo (C₁-C₅; preferentemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi y alcoxialquilo.

R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃ e Im. R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi y ariloxi. El resto de formación de imágenes, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd y ¹¹¹In.

[0031] La divulgación describe el compuesto radiotrazador basado en PET N-[3-bromo-4- (3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencilo]-guanidina hidrocloreto, como se ilustra en la Estructura Epsilon a continuación:



[0032] Una realización adicional describe un método de obtención de imágenes de intervención cardíaca que comprende las etapas de: administrar una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de la invención como se describe anteriormente, a un paciente; detectar radiación gamma emitida por dicho compuesto; y formando una imagen a partir de eso.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0033]

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

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Definiciones

[0034] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo inferior", como se puede emplear en el presente documento solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto de cadena lineal como ramificada que contienen de 1 a 8 carbonos, y los términos "alquilo" y "alk", como pueden emplearse aquí solos o como parte de otro grupo, incluyen hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que contienen de 1 a 20 carbonos, preferiblemente de 1 a 10 carbonos, más preferiblemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, así como tales grupos que incluyen 1 a 4 sustituyentes tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, arilo (arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, acilo, alcanoilo, heteroarilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alquilamino, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

[0035] A menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo", como puede emplearse aquí solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburos cíclicos saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que contienen de 1 a 3 anillos, cualquiera de los cuales puede ser opcionalmente un cicloalquilo sustituido con espiro, que incluye monocíclico, bicicloalquilo y tricicloalquilo, que contiene un total de 3 a 20 carbonos que forman los anillos, preferiblemente de 3 a 10 carbonos, que forman el anillo y que pueden fusionarse en 1 o 2 anillos aromáticos como se describe para arilo, que incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo,



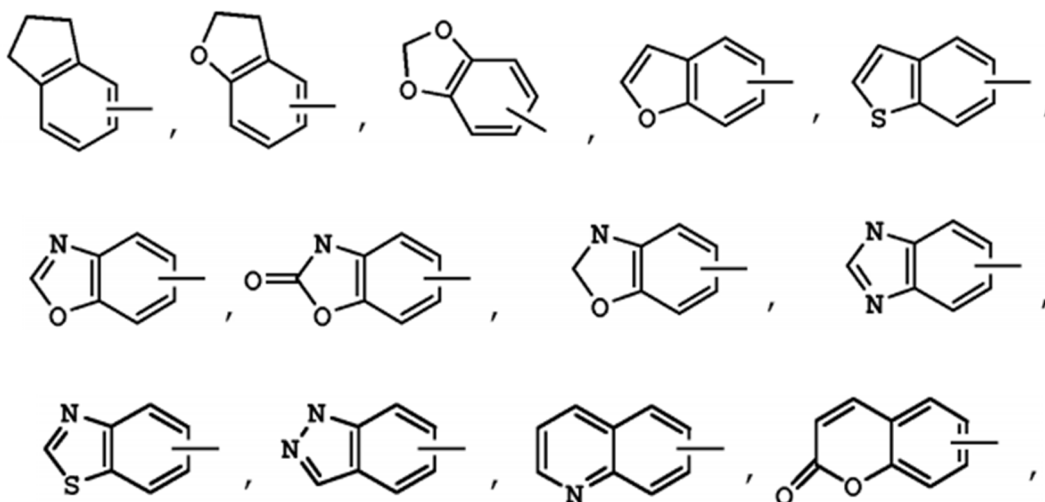
cualquiera de cuyos grupos puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes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

[0036] El término "heterociclo", "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", tal como se puede usar en el presente documento, representa un sistema de anillo monocíclico sustituido o no sustituido estable de 4 a 7 miembros que puede estar saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono, con uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse, y el heteroátomo de nitrógeno puede opcionalmente cuaternizarse. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, oxadiazolilo y otros heterociclos descritos en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y referencias en los mismos.

[0037] El término "alcanoilo", como se puede usar en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo.

[0038] El término "halógeno" o "halo", como se puede usar en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo, con el cloro o flúor o bromo a veces siendo el preferido.

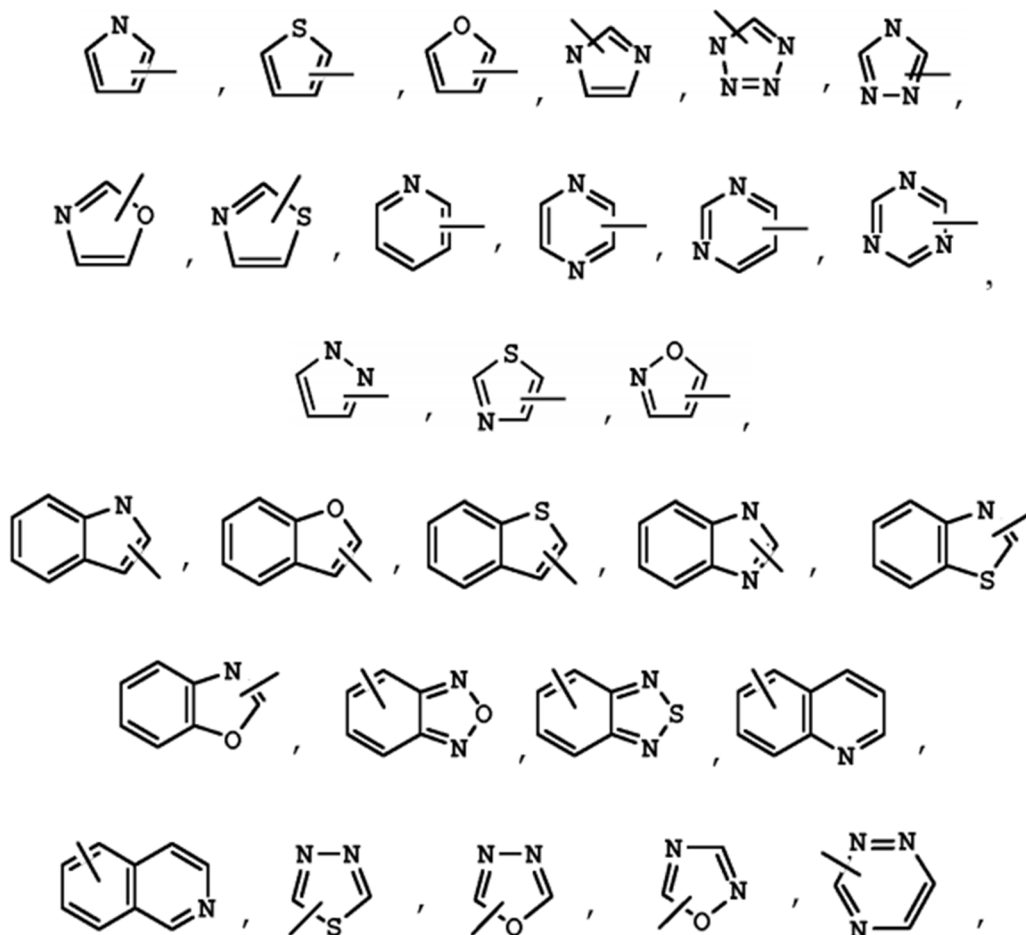
[0039] A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" o "Arilo" tal como se puede emplear en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales fusionados a un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (como arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo). Por ejemplo,



y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo, cicloalquil-alquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfonilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxi, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes alquilo establecidos aquí.

[0040] A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo", como se puede usar en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros o que incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Dichos anillos pueden fusionarse con un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo e incluyen posibles N-óxidos como se describe en Katritzky, A. R. y Rees, C. W., eds.

Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds 1984, Pergamon Press, Nueva York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y referencias en los mismos. Además, "heteroarilo", como se define en el presente documento, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como los sustituyentes incluidos anteriormente en la definición de "alquilo sustituido" y "arilo sustituido". Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



[0041] A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se puede emplear en el presente documento solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unidos a un átomo de oxígeno.

[0042] A menos que se indique lo contrario, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se puede emplear en el presente documento solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, grupos aralquilo o arilo unidos a un átomo de azufre.

[0043] El término "polihaloalquilo", como se puede usar en el presente documento se refiere a un "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tal como CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

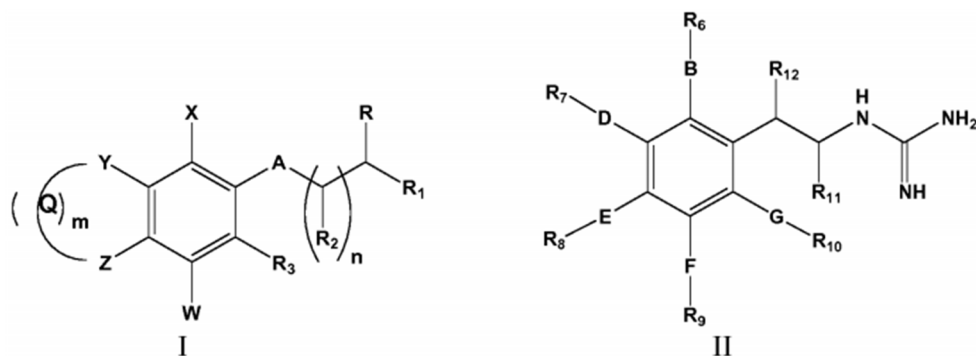
[0044] El término "polihaloalquilo", como se puede usar en el presente documento se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquilo" como se define anteriormente que incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

[0045] Los términos " R_n " como utilizado en este documento se deben interpretar con referencia a la estructura específica en donde se utilizan y se describen, y se pueden usar más de una vez.

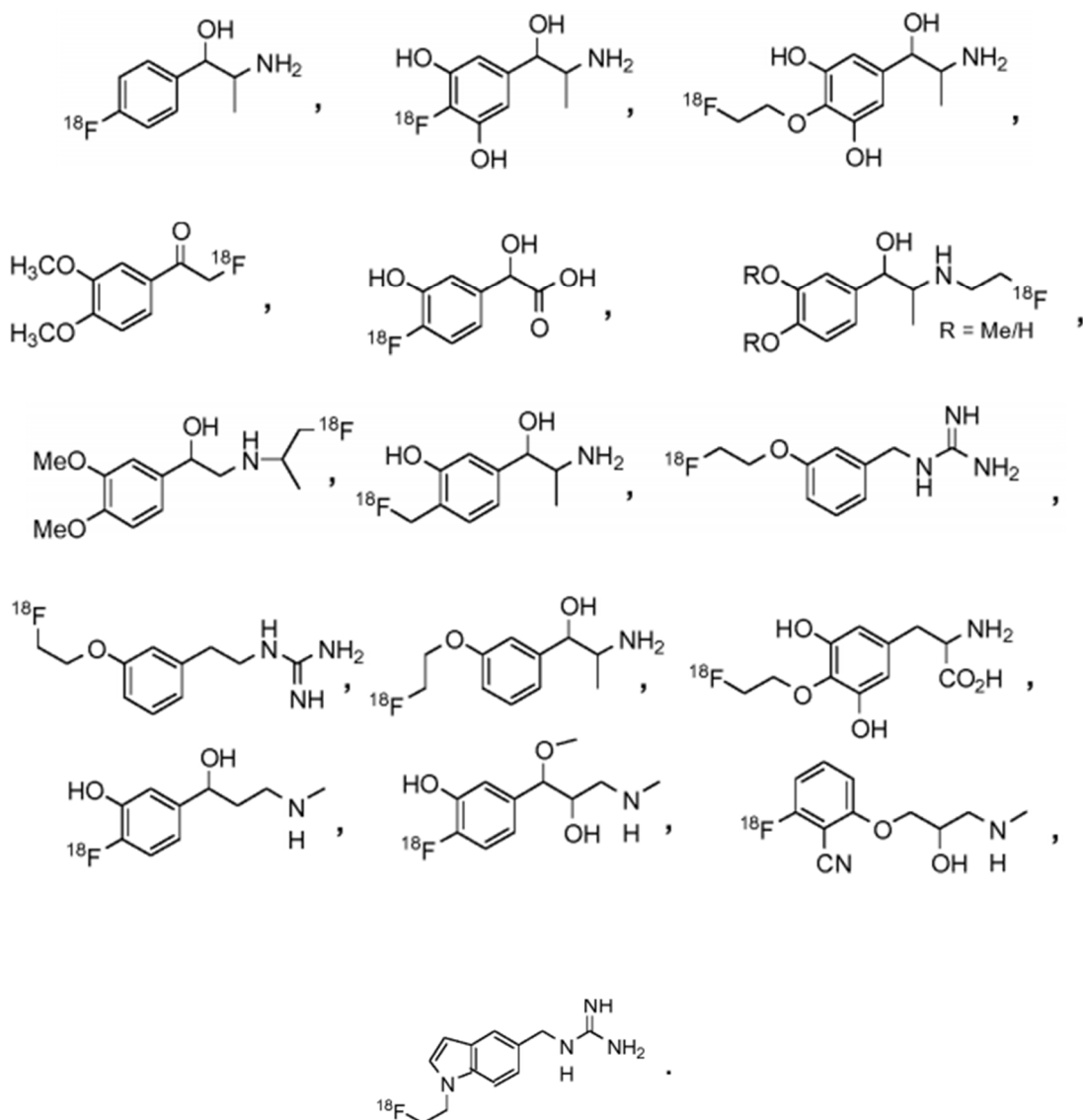
[0046] Radiotrazadores basados en PET para el mapeo del sistema nervioso han sido desarrollados en un intento de abordar las limitaciones de los radiotrazadores anteriores. En algunas realizaciones de la presente invención, los radiotrazadores basados en PET se desarrollan para exhibir una mayor estabilidad, disminución de la liberación de NE (reduciendo así los efectos secundarios), información cuantitativa mejorada y/o alta afinidad por los trazadores

VMATPET pueden basarse en compuestos que se derivatizan con ^{18}F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, ceto α , bencílico, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras a continuación. Alternativamente, un grupo metilo α puede ser añadido a la amina, y/o la funcionalidad catecol puede eliminarse o enmascararse como una manera de hacer estas moléculas más estables.

[0047] Radiotrazadores basados en PET para la asignación del sistema nervioso simpático cardíaco incluyen estructuras generales I y II:



[0048] Los ejemplos de compuestos representados por estructuras generales I y II incluyen los siguientes:



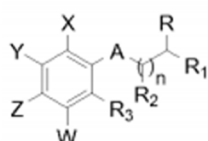
y

[0049] Radiotrazadores basados en PET pueden tener la fórmula como se ilustra en la estructura general I anterior, en donde $m = 0, 1, 2$ y A es O o está ausente. R, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $H, OR_4, F, Cl, CF_3, Br, I$, alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4, CO_2R_4, N(R_4)_2, CN, C(=NH)NHR_5, C(=O)NHR_5, NHC(=O)NR_5, NHNR_5, SO_2OR_5$, y el resto de imagen Im . Q comprende grupos puente que pueden estar presentes entre Y y Z , y hacia R_2 . Los grupos puente Q pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $CH_2, CH, CR_5, N, NH, NR_5, O$ y S en una combinación tal que cree una estructura químicamente estable. Los sustituyentes W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $H, OR_4, NR_4, F, Cl, Br, I, Im$, arilo y heteroarilo. R_4 y R_5 pueden ser sustituyentes H , alquilo, arilo o heteroarilo. En una realización alternativa, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos con varios grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), $OH, NH_2, COOH, Im, COOR_{13}, CON(R_{13})_2, SR_{13}, OR_{13}, NHC(=NH)NH_2, NHC(=O)NH_2, NHC(=O)N(R_{13})_2, C(=NH)NH_2, C(=NR_{13})N(R_{13})_2$ y $N(R_{13})_2$, en donde R_{13} puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

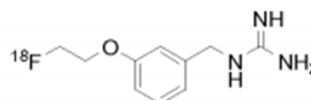
[0050] Radiotrazadores basados en PET también pueden tener la fórmula como se ilustra en la estructura general II anterior, en donde la vinculación de los grupos B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo (C_1-C_5 ; preferentemente C_2), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, alcoxiarilo, y heterocíclico. R_6 a R_{12} pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $H, OR_4, F, Cl, CF_3, Br, I$, alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4, CO_2R_4, N(R_4)_2, CN, C(=NH)NHR_5, C(=O)NHR_5, NHC(=O)NR_5, NHNR_5, SO_2OR_5$ e Im . R_4 y R_5 pueden ser sustituyentes H , alquilo, arilo o heteroarilo, e Im es un resto de formación de imágenes que puede seleccionarse del grupo que consiste en $^{18}F, ^{76}Br, ^{124}I, ^{131}I, ^{99m}Tc, ^{153}Gd, ^{111}In$ y ^{90}Y . Y , siempre que en el caso en que cualquiera de R_6-R_{10} sea igual a Im , el grupo de enlace B, D, E, F o G , que une el resto de formación de imágenes al anillo de fenilo, contiene al menos un átomo.

Estructura Alfa y Ejemplos:

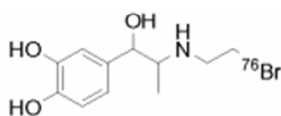
[0051]



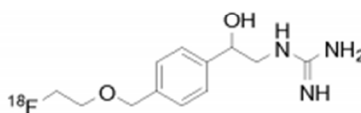
Estructura Alfa



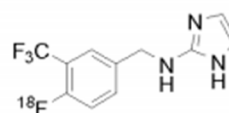
$A = \text{ausente}$
 $n = 0$
 $Im = ^{18}F$



$A = \text{ausente}$
 $n = 1$
 $Im = ^{76}Br$



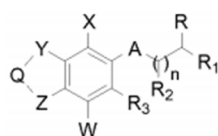
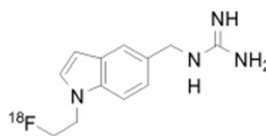
$A = \text{ausente}$
 $n = 1$
 $Im = ^{18}F$



$A = \text{ausente}$
 $n = 0$
 $R_4R_5 = -CH=CH-$
 $Im = ^{18}F$

[0052] Radiotrazadores basados en PET pueden tener la fórmula como se ilustra en la Estructura Alfa y Ejemplos no limitativos anteriores, que en su forma más simple puede considerarse un híbrido de estructuras I y II. En la Estructura Alfa $n = 0, 1, 2, 3$ y A es O o está ausente. R, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $H, OR_4, F, Cl, Br, I, CF_3$, alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4, CO_2R_4, N(R_4)_2, CN, C(=NR_4)OR_5, NR_4C(=NR_5)NHR_6, C(=NR_4)NHR_5, C(=O)NHR_4, NR_4C(=O)NR_5, NR_4NR_5, SO_2OR_4$, e Im . Los sustituyentes W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en $H, O, N(R_4)_2, F, Cl, Br, I, CF_3, Im$, arilo y heteroarilo. R_4, R_5 y R_6 son sustituyentes H , alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, cualquier dos de R_4, R_5 o R_6 pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo que consiste en $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-X=CH-$ y $-X-CH=CH-$, en donde X es O, NH, N o NR_7 , y en donde R_7 es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de $R_4 - R_7$ pueden ser sustituidos con varios grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), $OH, NH_2, COOH, Im, COOR_8, CON(R_8)_2, SR_8, OR_8, NHC(=NH)NH_2, NHC(=O)NH_2, NHC(=O)N(R_8)_2, C(=NH)NH_2, C(=NR_8)N(R_8)_2$ y $N(R_8)_2$, en donde R_8 puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto de formación de imágenes, Im , se selecciona del grupo que consiste en $^{18}F, ^{76}Br, ^{124}I, ^{131}I, ^{99m}Tc, ^{153}Gd$ o ^{111}In , y puede estar presente en $W-Z$ o $R-R_7$.

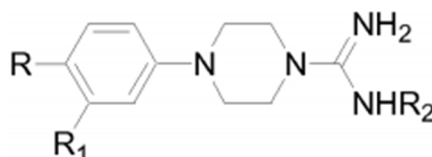
Estructura Beta y Ejemplos:

[0053]**Estructura Beta**

A = ausente
 n = 0
 Y = -CH=CH-
 Z = NR₇
 Q = ausente
 Im = ¹⁸F

[0054] Radiotrazadores basados en PET pueden ser descritos como se ilustra en la Estructura Beta y Ejemplos no limitativos anteriores. En la Estructura Beta, N= 0, 1, 2, 3 y A = O o está ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NR₄)OR₅, NR₄(C(=NR₅)NHR₆), C(=NR₄)NHR₅, C(=O)NHR₄, NR₄C(=O)NR₅, NR₄NR₅, SO₂OR₄ e Im. Los sustituyentes W y X pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo y heteroarilo. Y y Z pueden seleccionarse del grupo que consiste en CH, CH₂, O, N, NR₇ y CH=CH. El grupo puente Q está ausente o se selecciona del grupo que consiste en CH, CR₄, CH₂, N, NR₄, NH, S y O. R₄, R₅ y R₆ son sustituyentes H, alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, dos de R₄, R₅ o R₆ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo que consiste en -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH-, y -X-CH=CH-, en donde X es O, NH, N= o NR₇, y en donde R₇ es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de R₄ - R₇ pueden estar sustituidos con varios grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₈)N(R₈)₂ y N(R₈)₂, en donde R₈ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto de formación de imágenes, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd o ¹¹¹In, y puede estar presente en W-Z o R-R₇.

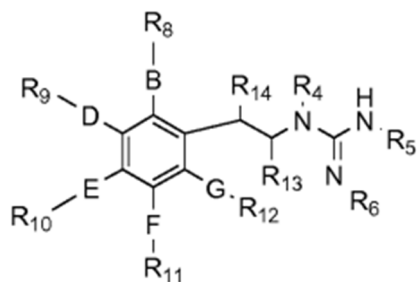
Estructura Chi:

**[0055]**

[0056] Radiotrazadores basados en PET pueden ser descritos como se ilustra en la Estructura Chi anteriormente. R a R₂ de la Estructura Chi se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃ e Im. Im es un resto de formación de imágenes y se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I y ¹³¹I. R₃ puede ser un sustituyente H, alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, los sustituyentes alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo o heteroarilo de R - R₃ pueden estar sustituidos con grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₄, CON(R₄)₂, SR₄, OR₄, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₄)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₄)N(R₄)₂ y N(R₄)₂, en donde R₄ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

Estructura Delta:

[0057]

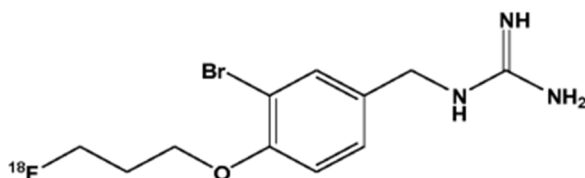


Estructura delta

[0058] Radiotrazadores basados en PET pueden tener la estructura como se ilustra en la Estructura Delta anterior, en donde la vinculación de los grupos B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, alquilo (C₁-C₅; preferentemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, y alcoxialquilo. R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquilo (C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, y Im. R₃, R₄, R₅ y R₆ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi y ariloxi. En una realización alternativa dos cualquiera de R₄, R₅, R₆, R₁₃, o R₁₄ pueden formar un cíclico estructura seleccionada de entre el grupo constituido por un enlace, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -X=CH- y -X-CH=CH-, en donde X es O, NH, N =, o NR₇, y en donde R₇ es un sustituyente alquilo, arilo o heteroarilo. Alternativamente, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de R₃ - R₇ pueden estar sustituidos con varios grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste en halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₅, CON(R₁₅)₂, SR₁₅, OR₁₅, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₅)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₅)N(R₁₅)₂ y N(R₁₅)₂, en donde R₁₅ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. El resto de formación de imágenes, Im, se puede seleccionar del grupo que consiste en ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd y ¹¹¹In, y puede estar presente en W-Z o R₄-R₇. Y, siempre que en el caso en que cualquiera de R₈-R₁₂ sea igual a Im, el grupo de enlace B, D, E, F o G, que une el resto de formación de imágenes al anillo de fenilo, contiene al menos un átomo.

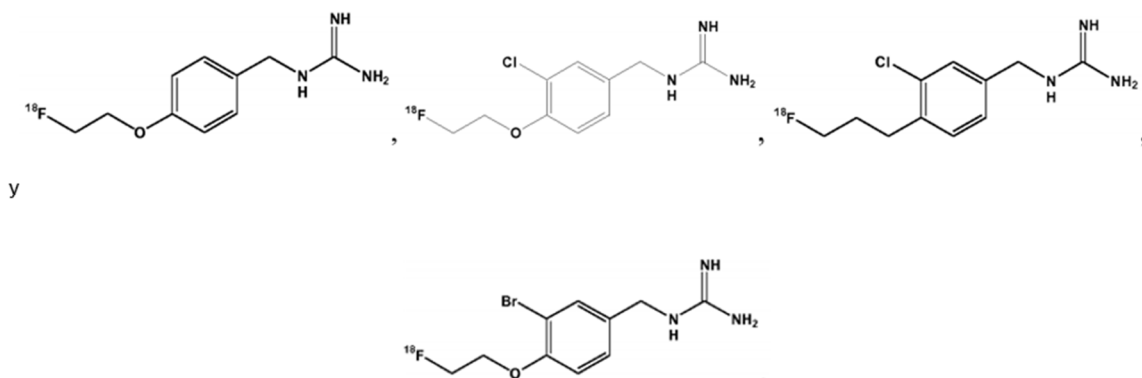
Estructura Epsilon:

[0059]



[0060] El radiotrazador basado en PET puede ser N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencilo]-guanidina hidrocloreto, como se ilustra en la Estructura Epsilon anteriormente. La Estructura Epsilon puede derivarse de la Estructura Alfa, en donde R₁, R₃, X y W son hidrógeno, n es cero, R es guanidina (NHC(=NH)NH₂), Y es bromo y Z es OCH₂CH₂CH₂¹⁸F.

[0061] Los compuestos de referencia incluyen los siguientes:



[0062] Otra realización incluye un método de obtención de imágenes de la invasión cardíaca que comprende los pasos de: administrar una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de la presente invención aquí expuestos

a un paciente; detectar radiación gamma emitida por dicho compuesto; y formar una imagen a partir del mismo. El método utiliza escaneo de perfusión PET o técnicas de imagen SPECT disponibles para el experto en la materia, u otros métodos que pueden emplearse.

5 [0063] También se proporciona una composición útil en la imagen médica que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención anteriormente expuestos, junto con uno o más excipientes.

[0064] Los compuestos anteriormente descritos pueden ser sintetizados por métodos disponibles para el experto en la materia, que son, en parte, ejemplificados adicionalmente mediante los Ejemplos siguientes.

10 EJEMPLOS

[0065] Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar e ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la presente invención y ejemplos de referencia.

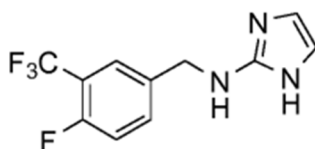
15 [0066] **Experimental general.** Los espectros de ^1H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 600 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz. Los cambios químicos se informan en ppm del tetrametilsilano con la resonancia del solvente residual resultante de la deutерación incompleta como estándar interno (CDCl_3 : δ 7,25 ppm, CD_3CN : δ 1,94 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 2,50 ppm). Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quin = quinteto, b o br = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento e integración. Los espectros de ^{13}C RMN se registraron en un Bruker Avance DRX 150 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 75 MHz con desacoplamiento completo de protones. Los cambios químicos se informan en ppm del tetrametilsilano con el solvente como referencia interna (CDCl_3 : δ 77,0 ppm, CD_3CN : δ 118,1 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 39,5 ppm). Los espectros de ^{19}F RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 565 MHz. Los cambios químicos se informan en ppm con respecto a un estándar externo (CCl_3F : δ = 0,00 ppm). La espectrometría de masas de baja resolución se realizó en un LC/MS ESI-MS Agilent Technologies Serie 1100 (modo positivo). La espectrometría de masas de alta resolución se realizó en un Lonspec Ultima FTMS; ESI-MS (modo positivo), o en un Agilent MSD-TOF; ESI-MS (modo positivo). Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover y no están corregidos.

30 [0067] A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno seco. Las temperaturas indicadas se refieren a las del baño de reacción, mientras que la temperatura ambiente del laboratorio se observa como 22°C. Dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (MeCN), piridina, trietilamina (TEA) y diisopropiletilamina (DIEA) anhidros se obtuvieron de Aldrich en botellas SureSeal®. Se obtuvo etanol absoluto de Quantum Chemical Corp. Gel de sílice Merck, grado 9385, 230-400 mesh, 60 Å se usó para cromatografía flash. Se obtuvieron de Baker acetato de etilo (EtOAc), cloroformo (CHCl_3), metanol (MeOH), acetonitrilo de grado HPLC (MeCN), diclorometano (DCM), éter etílico, acetona, hidróxido de sodio (NaOH) y ácido clorhídrico (HCl). La 1-tritilo-1H-imidazol-2-amina se preparó de acuerdo con un procedimiento publicado (patente de los Estados Unidos 6,130,231). El 1-bromo-2-fluoroetano se adquirió de Alfa Aesar. El 3-metoxi-4-fluorobenzonitrilo se adquirió de TCI. Las membranas celulares MDCK que expresan el transportador de noradrenalina humana y la $[^3\text{H}]$ desipramina se compraron de Perkin-Elmer. $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ se obtuvo de PETNET Pharmaceutical Services (Cummings Park, Woburn, MA) en un cartucho de resina de intercambio aniónico MP1 (BioRad). Se obtuvieron otros reactivos de Lancaster Synthesis, Inc., Sigma-Aldrich Chemical Co o Fluka Chemical Corp.

45 Ejemplo de referencia 1

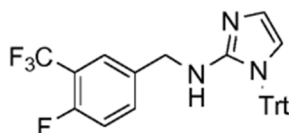
Síntesis de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)bencilo)-1H-imidazol-2-amina

50 [0068]



Parte A - Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)bencilo)-1-tritilo-1H-imidazol-2-amina

60 [0069]



[0070] Una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzaldehído (227 mg, 1,18 mmol) y 1-tritilo-1H-imidazol-2-amina (462,3 mg, 1,42 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 6 h mientras se usaba un aparato Dean-Stark para eliminar el agua. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,00 g, 4,70 mmol) y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (150 ml), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron, y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash (40:60 de EtOAc/hexanos) para producir el título compuesto como un sólido amarillo pálido (266 mg, 45%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,38-7,30 (m, 9H), 7,24-7,14 (m, 6H), 7,14-6,93 (m, 3H), 6,71 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,26 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 158,69 (d, *J* = 253,5), 149,54, 141,52, 135,56, 132,82 (d, *J* = 8,2 Hz), 129,93, 128,16, 128,07, 125,86, 122,44, 118,19 hasta 117,60 (m), 117,30, 116,48 (d, *J* = 20,25 Hz), 73,91, 46,54. MS (ESI): 243,2 (Trt carbocación, 100).

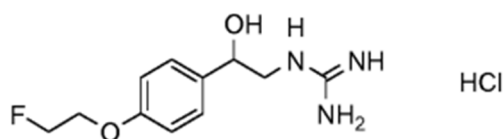
Parte B - Preparación de *N*-(4-fluoro-3-(trifluorometilo)bencilo)-1H-imidazol-2-amina

[0071] Una solución del producto de la Parte A (150 mg, 0,30 mmol) en 5:95 Et trisopropilsilano/TFA (2,0 ml) se calentó a 60°C durante 2 h, y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con 5% Na₂CO₃ (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía flash (MeOH/DCM, 10/90 → 15/85) para producir el compuesto del título como un aceite gris claro (49,7 mg, 64%). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 7,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,31 (bs, 3H), 4,41 (s, 2H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 159,21 (d, *J* = 254,4), 149,86, 135,27, 132,82 (d, *J* = 8,2 Hz), 126,04 (d, *J* = 3,9 Hz), 122,69 (q, *J* = 270,8 Hz), 119,02-118,36 (m), 117,55, 117,35 (d, *J* = 20,7 Hz), 46,99; ¹⁹F RMN (CDCl₃, 565 MHz): δ -61,39 (d, *J* = 12,4 Hz), -116,39 (t, *J* = 6,2 Hz). MS (ESI): 260,2 (M + H, 100); HRMS calculado para C₁₁H₁₀F₄N₃ (M + H): 260,0805; Encontrado: 260,0807.

Ejemplo de referencia 2

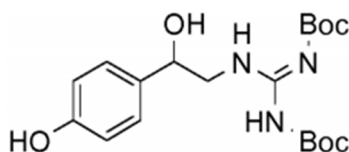
Síntesis de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio

[0072]



Parte A - Preparación de 1-(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etilo)-2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidina

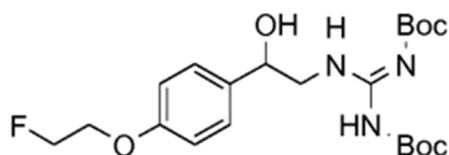
[0073]



[0074] Una solución de (+/-)-octopamina hidrocloreto (500 mg, 2,89 mmol) y *N,N'*-bis(Boc)-1H-pirazol-1-carboxamidina (1,13 g, 3,60 mmol) en DMF (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (60 ml). La solución se lavó con 1 N KHSO₄ (2 X 30 ml) y Na₂CO₃ al 5% (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexano 30/70 → 50/50) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (836 mg, 73%). ¹H RMN (CDCl₃, 600 MHz): δ 11,45 (bs, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (bs, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 150 MHz): δ 162,86, 157,52, 156,04, 153,19, 133,52, 127,34, 115,65, 83,83, 80,07, 73,95, 49,49, 28,41, 28,26. MS (ESI): 396,4 (M + H, 100), 340,3 (M + H - *t*Bu, 15).

Parte B - Preparación 1-(2-(4-(2-Fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)-2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidina

[0075]



[0076] Una mezcla del producto de la Parte A (311 mg, 0,79 mmol), K_2CO_3 (163 mg, 1,18 mmol), KI (1,2 mg, 0,0070 mmol) y 2-bromofluoroetano (59 μ L, 0,79 mmol) en DMSO (2,0 mL) se agitó a 50°C durante 3 h, seguido de temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo bruto se purificó con cromatografía flash (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (177 mg, 51%). 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 11,47 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,85-4,82 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,28-4,25 (m, 1H), 4,19-4,16 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 2H), 1,51 (s, 18H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 75 MHz): δ 162,91, 158,21, 157,73, 153,21, 135,18, 127,42, 114,85, 83,81, 82,13 (d, $J = 169,5$ Hz), 79,96, 74,26, 67,42 (d, $J = 20,2$ Hz), 49,82, 28,44, 28,25. MS (ESI): 464,1 (M + Na, 6), 442,1 (M + H, 100), 386,1 (M + H - t Bu, 8).

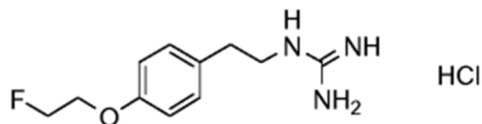
Parte C - Preparación de 1-(2-(4-(2-Fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio

[0077] El producto de la Parte B (15,0 mg, 0,034 mmol) se disolvió en una solución de dioxano (1,0 ml) y HCl acuoso al 37% (4,0 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C18(2) (250 X 21,2 mm, 10 μ , 100 Å) usando un gradiente de 0,72%/min de 0-18% de ACN que contiene 0,1% de ácido fórmico a un caudal de 20 ml/min. Las fracciones puras se liofilizaron para dar una sal de formiato higroscópica. Este material se volvió a liofilizar a partir de 0,5 N HCl para dar el compuesto del título como un sólido incoloro seco (4,5 mg, 48%). 1H RMN (1:1 CD_3CN/D_2O , 600 MHz): δ 7,31-7,27 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 2H), 4,74-4,73 (m, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 4,25-4,17 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H); ^{13}C RMN (1:1 CD_3CN/D_2O , 150 MHz): δ 159,01, 158,42, 134,89, 128,56, 115,70, 83,62 (d, $J = 164,4$ Hz), 72,24, 68,44 (d, $J = 18,9$ Hz), 49,31. MS (ESI): 224,3 (M + H - H_2O , 100); HRMS calculado para $C_{11}H_{17}FN_3O_2$ (M + H): 242,1299; Encontrado: 242,1297.

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(4-(2-Fluoroetoxi)fenetilo)cloruro de guanidinio

[0078]



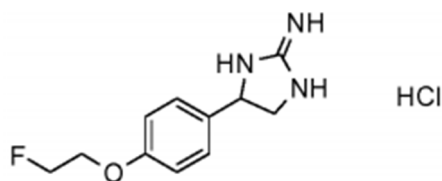
[0079] El producto del Ejemplo 2, Parte B (88,4 mg, 0,20 mmol) se disolvió en una solución de TFA (1,9 ml), triisopropilsilano (0,05 ml) y agua (0,05 ml). La solución de reacción se calentó a 55°C durante 10 minutos y se concentró. La mezcla cruda se purificó por HPLC usando el procedimiento del Ejemplo 2, Parte B. La fracción del producto se liofilizó dando un sólido higroscópico.

[0080] La liofilización a partir de 0,5 N HCl dio el compuesto del título como un sólido incoloro seco (12,4 mg, 24%). 1H RMN (1:1 CD_3CN/D_2O , 600 MHz): δ 7,18-7,14 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 2H), 4,75-4,65 (m, 2H), 4,22-4,15 (m, 2H), 3,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,76 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (1:1 CD_3CN/D_2O , 150 MHz): δ 158,08, 157,75, 132,00, 131,09, 115,82, 83,65 (d, $J = 164,6$ Hz), 68,44 (d, $J = 18,8$ Hz), 43,57, 34,36. HRMS calculada para $C_{11}H_{17}FN_3O$ (M + H): 226,1350; Encontrado: 226,1352.

Ejemplo de referencia 4

Síntesis de 4-(4-(2-Fluoroetoxi)fenilo)imidazolidina-2-cloruro de iminio

[0081]

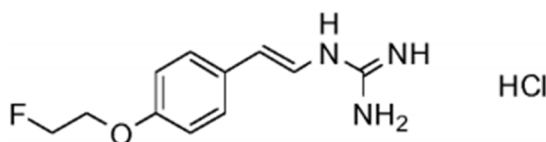


[0082] La síntesis del producto del Ejemplo 3 también produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (14,2 mg, 27 %). ^1H RMN (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 600 MHz): δ 7,29-7,26 (m, 2H), 6,98-6,94 (m, 2H), 5,03 (dd, $J = 7,8, 9,6$ Hz, 1H), 4,78-4,66 (m, 2H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 7,2, 9,6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 150 MHz): δ 160,52, 159,38, 133,73, 128,78, 116,04, 83,59 (d, $J = 164,7$ Hz), 68,47 (d, $J = 18,8$ Hz), 58,84, 52,07. HRMS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$ ($M + \text{H}$): 224,1194; Encontrado: 224,1197.

Ejemplo de referencia 5

Síntesis de (E)-1-(4-(2-Fluoroetoxi)estirilo)cloruro de guanidinio

[0083]

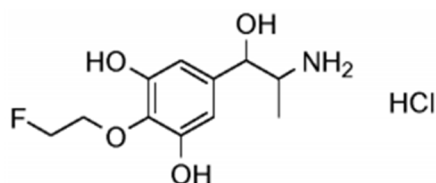


[0084] La síntesis del producto del Ejemplo 3 también produjo el compuesto del título como un sólido incoloro (1,2 mg, 2,5 %). ^1H RMN (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 600 MHz): δ 7,34-7,28 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 3H), 6,23 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 2H), 4,24-4,15 (m, 2H); ^{13}C RMN (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 150 MHz): δ 158,70, 155,21, 129,52, 128,20, 120,92, 117,08, 116,04, 83,58 (d, $J = 164,4$ Hz), 68,46 (d, $J = 18,9$ Hz). MS (ESI): 224,3 ($M + \text{H}$, 100).

Ejemplo de referencia 6

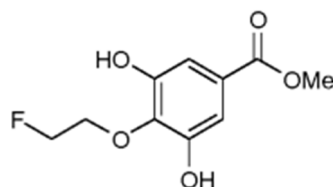
Síntesis de 5-(2-amino-1-hidroxipropilo)-2-(2-fluoroetoxi)benceno-1,3-diol hidrocloreto

[0085]



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

[0086]

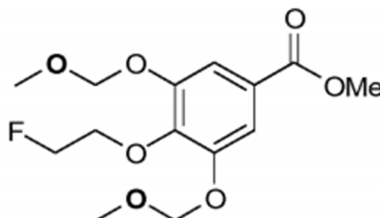


[0087] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió metilo 3,4,5-trihidroxibenzoato (7,00 g, 88,0 mmol) seguido de 25 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron sucesivamente carbonato de potasio (7,88 g, 57,0 mmol), yoduro de potasio (31,6 mg, 0,19 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (5,79 g, 45,6 mmol) seguido de 25 ml más de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, después de lo cual se diluyó añadiendo agua (100 ml). La mezcla se vertió en un embudo separador y se extrajo con DCM (3 X 40 ml). La capa orgánica se lavó luego con agua (4 X 120 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró luego para obtener un aceite. El aceite crudo se purificó usando cromatografía flash en gel de sílice (DCM/éter 39:1) para obtener 1,9 g (22%) del compuesto del título ($R_f \sim 0,17$ en 19:1 DCM/éter). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,25 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,7 (t de d, 2H, $J = 48, 1,2$ Hz),

4,37 (t de d, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,87 (s, 3H). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 166,8, 149, 136,8, 126,4, 109,8, 82,16 (d, $J = 334$ Hz), 72,6 (d, $J = 37,5$), 52,3. MS (ESI): 231,4 (M + H, 100); HRMS: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_5$ (M + H): 231,06633; Encontrado: 231,0664.

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

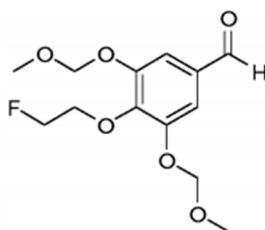
[0088]



[0089] Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado a la llama equipado con un condensador de reflujo se cargó con yoduro de sodio (3,00 g, 20 mmol) y a esto se le añadió 1,2-dimetoxietano (20 ml). Luego se añadió gota a gota cloruro de metoximetilo (2,09 g, 1,97 ml, 26,0 mmol) a esta mezcla. Se formó un precipitado incoloro. Esta mezcla se agitó durante 5 minutos, después de lo cual se le añadió el producto de la Parte A (1,5 g, 6,51 mmol) disuelto en dimetoxietano (20 ml). Se añadió diisopropiltilamina (3,36 g, 4,53 ml, 26,04 mmol) a la mezcla anterior y el matraz se sumergió en un baño de aceite a 80°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 h, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La concentración de la capa orgánica *al vacío* dio un aceite rojo pálido que se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (hexanos/éter 4:1 a 7:3) para obtener 0,9 g (44%) del producto como un aceite viscoso. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,5 (s, 2H), 5,25 (s, 4H), 4,7 (t de d, 2H, $J = 49$, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,5 (s, 6H). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 166,3, 150,6, 142,9, 125,8, 112,1, 95,4, 82,61 (d, $J = 339$ Hz), 72,3 (d, $J = 40,5$ Hz), 56,4, 52,2. HRMS: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FO}_7$ (M + H): 319,1187; Encontrado: 319,1185.

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

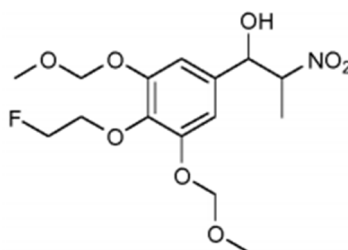
[0090]



[0091] Un matraz de fondo redondo de 50 ml secado a la llama a una solución de Red-Al (3,29 ml; solución al 65% en peso en tolueno). Se añadió tolueno (10 ml) al matraz y la solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió morfina (1,01 g, 1,01 ml, 11,6 mmol) gota a gota para mantener la evolución del gas bajo control. Después de completar la adición, la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas (~ 15-20 min). Esta solución se añadió a una solución del producto de la Parte B (0,6 g, 1,88 mmol) en tolueno (20 ml) a -50°C mediante una cánula. Se formó un precipitado en el matraz. La mezcla se dejó calentar a -30°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadió agua (15 ml) gota a gota al matraz para apagar la reacción y la solución se extrajo con éter (2 X 30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración *al vacío* dio un aceite crudo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexanos/éter 3:2 a 1:1) para obtener 420 mg (77%) del compuesto del título como un aceite. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 9,8 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,24 (s, 4H), 4,7 (t de d, 2H, $J = 49$, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz), 3,51 (s, 6H). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 190,7, 151,4, 144,2, 132,3, 111,9, 104,2, 95,5, 82,61 (d, $J = 169$ Hz), 72,3 (d, $J = 20,1$ Hz), 56,4. HRMS: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_6$ (M + H): 218,1081; Encontrado: 289,1082.

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

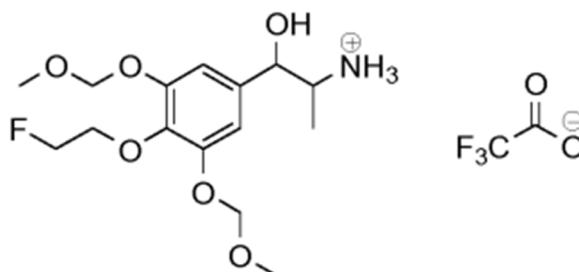
[0092]



[0093] Un matraz de fondo redondo de 15 ml secado al fuego se cargó con producto de la Parte C (270 mg, 0,93 mmol) y a esto se le añadió nitroetano (5 ml) y la solución se enfrió a 0°C. Se añadió tetrametilguanidina (4 gotas medidas con una pipeta Pasteur) a la mezcla anterior y los contenidos se agitaron durante 90 minutos. La mezcla se vertió en un embudo separador que contenía agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración *al vacío* dio un aceite crudo que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (hexanos/éter 3:2) para obtener 130 mg (18%) del compuesto del título como un aceite en una mezcla 3:1 (A:B) de diastereómeros. El protón OH en el par B y los dos protones CHNO₂ en el par A se superpusieron fuertemente con otras señales que causan ambigüedad y, por lo tanto, no se informan. Par A: ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 2H), 5,2 (s, 4H), 4,92 (d de d, 1H, *J* = 4,2, 9 Hz), 4,7 (d de t, 2H, *J* = 49, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 2,5 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz), 1,35 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 151,4, 139,4, 134,3, 109,6, 95,6, 88,2, 82,64 (d, *J* = 169 Hz), 76, 73,5, 72,3 (d, *J* = 21 Hz), 56,3, 15,3 Par B: ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 6,85 (s, 4H), 5,2 (s, 8H), 4,7 (d de t, 2H, *J* = 49, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 2,6 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 1,5 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 151,2, 138,9, 134,6, 108,8, 95,6, 87,2, 82,64 (d, *J* = 169 Hz), 76, 73,5, 72,3 (d, *J* = 21 Hz), 56,3, 12,2 HRMS: Calculado para C₁₅H₂₂FN₂O₈ (M + Na): 386,1221; Encontrado: 386,1220.

Parte E - Preparación de 1-(4-(2-fluoroetoxi)-3,5-bis(metoximetoxi)fenilo)-1-hidroxipropano-2-aminio trifluoroacetato

[0094]



[0095] El producto de la Parte D (53 mg, 0,145 mmol) se cargó en un matraz secado a la llama de 10 ml seguido de metanol (1 ml). El matraz se evacuó dos veces seguido de purga con nitrógeno. Se añadió Pd-C (10 mg, 10% en peso) en un lote y el matraz se equipó con un globo de hidrógeno. Después de agitar durante una hora, se añadió formiato de amonio (91 mg, 1,45 mmol) a la reacción seguido de metanol (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró *al vacío* para obtener un sólido incoloro. Este sólido bruto se disolvió en agua y se sometió a purificación por HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18(2) de columna 10 μ, 21,2 X 250 mm; gradiente: 0-90% de B durante 30 min a 20 mL/min; Fase móvil A = 0,1 % TFA en agua y B = 0,1% TFA en 90% agua) para obtener 10 mg (20%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla diastereomérica indistinguible por RMN. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 6,9 (s, 2H), 5,2 (s, 4H), 4,7 (d de t, 2H, *J* = 49, 1,2 Hz), 4,25 (d de t, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz), 3,5 (s, 6H), 3,35 (m, 1H), 1,0 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, CD₃OD): δ 152,5, 140,6, 138,2, 110,8, 96,9, 84,1 (d, *J* = 167 Hz), 76, 73,8 (d, *J* = 21 Hz), 56,8, 54,6, 15,8. HRMS: Calculado para C₁₅H₂₄FN₂O₆ (M + H): 334,1660; Encontrado: 336,1662.

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

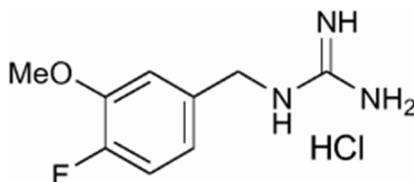
[0096] El producto de la Parte E fue añadido a un matraz secado a la llama de 5 ml (6 mg, 0,018 mmol) seguido de metanol (1 ml). A esta solución se le añadieron 2-3 gotas de HCl concentrado y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Todo el disolvente se eliminó *al vacío* para obtener 3 mg (68%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla de diastereómeros indistinguibles por RMN. ¹H RMN (600 MHz, CD₃OD): δ 6,49 (s, 2H), 4,7 (d de t, 2H, *J* = 49, 1,2 Hz), 4,31 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,25 (d de t, 2H, *J* = 24, 1,2 Hz), 3,45 (m, 1H), 1,5 (m, 3H).

HRMS: Calculado para $C_{11}H_{16}FNO_4$ (M + H): 246,1136; Encontrado: 246,1134.

Ejemplo de referencia 7

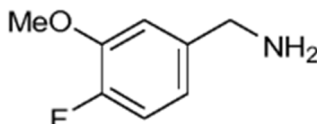
Síntesis de 3-metoxi-4-cloruro de fluorobencilguanidinio

[0097]



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

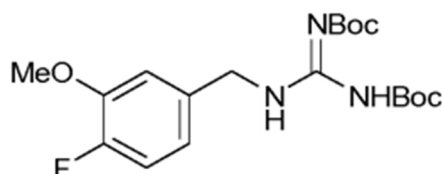
[0098]



[0099] Un matraz de fondo redondo secado a la llama de 50 ml se cargó con hidruro de litio y aluminio (0,63 g, 16,6 mmol) y a esto se le añadió tetrahidrofurano (25 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió 3-metoxi-4-fluorobenzonitrilo (1,0 g, 6,62 mmol) en una porción. El baño de hielo se retiró después de una hora y la mezcla resultante se agitó durante 16 h, después de lo cual se enfrió a 0°C y se inactivó agregando 0,63 ml de agua, 0,63 ml de NaOH al 15% y 1,89 ml de agua gota a gota y sucesivamente. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró. El filtrado se concentró *a vacío* para obtener 890 mg (86%) del compuesto del título como un aceite. La RMN indicó que no se requería más purificación. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,1 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,7 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 150,0 (d, J = 240 Hz), 146,6 (d, J = 10,5 Hz), 141,1 (d, J = 3,75 Hz), 118,75 (d, J = 6,75 Hz), 115,1 (d, J = 18 Hz), 112,5, 55,75, 45,2. HRMS: Calculado para $C_8H_{10}FNO$ (M + H): 156,0819; Encontrado: 156,0818.

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

[0100]



[0101] A un matraz secado a la llama de 10 ml se añadió el producto de la Parte A (0,1 g, 0,644 mmol) y este fue disuelto en MeCN. Se añadió *N,N*-bis(terc-butoxicarbonilo)-1H-pirazol-1-carboxamida (0,2 g, 0,64 mmol) a la solución anterior y se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se concentró *al vacío* para obtener un aceite. Este aceite se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano) para obtener 0,22 g (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 11,46 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, J = 5,4 Hz), 7,22 (d de d, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,15 (d de t, 1H, J = 8,4, 3 Hz), 6,85 (m, 1H), 4,45 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,82 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,38 (s, 9H). ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6): δ 162,8, 155,1, 151,8, 149,8, 146,7 (d, J = 10,6 Hz), 134,9, 119,5, 115,4 (d, J = 18 Hz), 113,7, 82,8, 78,1, 55,7, 43,1, 27,8, 27,5. HRMS: calculado para $C_{19}H_{28}FN_3O_5$ (M + H): 398,2085; Encontrado: 398,2084.

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

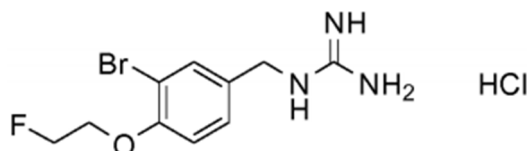
[0102] El producto de la Parte B (0,06 g, 0,151 mmol) se cargó en un matraz secado a la llama de 5 ml y a esto se le añadió dioxano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml) a la mezcla y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se redisolvió en 2 ml de mezcla MeCN/agua (1:1)

y se liofilizó para obtener 35 mg (100%) del producto como la sal de hidrocloreto. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,2 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 4,34 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,84 (s, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 157, 152,4, 149,1, 147 (d, $J = 10,5$ Hz), 133,9, 119,4 (d, $J = 6,75$ Hz), 115,7 (d, $J = 18$ Hz), 113,2, 55,9, 43,5. HRMS: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$ ($M + H$): 198,1037; Encontrado: 198,1037.

Ejemplo 8

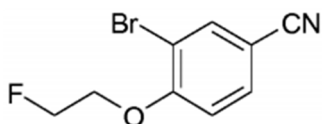
Síntesis de 3-Bromo-4-(2-fluoroetoxi)cloruro de bencilguanidinio

[0103]



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

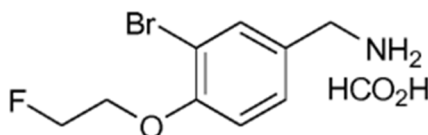
[0104]



[0105] A un matraz de fondo redondo secado a la llama de 50 ml se añadió 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (1,0 g, 5,05 mmol) seguido de 5 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron yoduro de potasio (4,2 mg, 0,025 mmol) y carbonato de potasio (1,05 g, 7,58 mmol). El matraz se sumergió en un baño de aceite a 85°C y se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (0,769 g, 0,45 ml, 6,06 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml). La capa orgánica se lavó luego con agua (3 X 20 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró *al vacío* para obtener un aceite que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando diclorometano. El producto (1,13 g, 92%) se obtuvo como un sólido incoloro. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (s, 1H), 7,57 (d de d, 1H, $J = 8,4$, 1,8 Hz), 6,94 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,8 (t de d, 2H, $J = 49$, 1,2 Hz), 4,35 (t de d, 2H, $J = 24$, 1,2 Hz). ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 158,5, 136,9, 132,9, 117,5, 113, 106, 81,5 (d, $J = 171$ Hz), 68,5 (d, $J = 21$ Hz). HRMS: Calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrFNO}$ ($M + H$): 243,9767; Encontrado: 243,9767.

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

[0106]

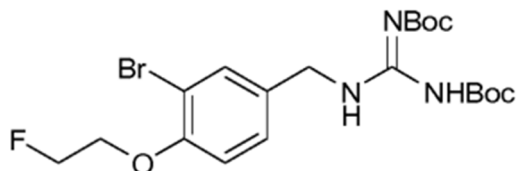


[0107] $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (180 mg, 0,758 mmol) se secó en un horno de vacío a 150°C durante 16 h para hacer NiCl_2 anhidro. Este NiCl_2 seco se cargó luego en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 15 ml secado con llama equipado con un condensador de reflujo. Se añadió etanol anhidro (2 ml) al matraz seguido del producto de la Parte A (184 mg, 0,758 mmol) seguido de borohidruro de sodio (86 mg, 2,27 mmol). Se observó desprendimiento de gas cuando se añadió borohidruro de sodio. Después de 90 minutos, se añadió borohidruro de sodio adicional (43 mg, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de 0,2 μ , se diluyó con agua (2,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto bruto obtenido después de la concentración de la capa orgánica *al vacío* se sometió a purificación mediante HPLC preparativa ((Phenomenex Luna C18(2) columna 10 μ , 21,2 X 250 mm; Fase móvil A = 0,1% de ácido fórmico en agua y B = 0,1 % de ácido fórmico en 90% de agua a 20 mL/min) para obtener 38 mg (20%) del producto como la sal de formiato. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,4 (s, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,8 (d de t, 2H, $J = 48$, 1,2 Hz), 4,3 (d de t, 2H, J

= 24, 1,2. Hz), 3,7 (m, 2H) HRMS: Calculado para C_9H_9BrFO ($M + H - NH_3$): 230,9820; encontrado: 230,9821.

Parte C - Preparación de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)bencilo-bis(*tert*-butoxicarbonilo)guanidina

[0108]



[0109] A un matraz de fondo redondo secado a la llama de 10 ml se cargó el producto de la Parte B (30 mg, 0,102 mmol) y esto se disolvió en MeCN (1,5 ml) Luego se le añadió diisopropiletilamina (26,4 mg, 0,204 mmol) seguido de N, N-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-1H-pirazol-1-carboxamidina (31,7 mg, 0,102 mmol) como se agitó durante 1 h, después de lo cual se concentró y se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano como eluyente. El producto (29 mg, 58%) se obtuvo como un sólido pegajoso. 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,4 (s, 1H), 8,65 (t, 1H, $J = 6, 5,4$ Hz), 7,58 (s, 1H), 7,28 (d de d, 1H, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,1 (d, 1H), 4,75 (d de t, 2H, $J = 48, 5,4, 1,2$ Hz), 4,45 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4,3 (d de t, 2H, $J = 24, 1,2$ Hz), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 9H). ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$): δ 162,8, 155,1, 153,5, 151,1, 132,3, 128,1, 113,9, 110,7, 82,8, 81,88 (d, $J = 166$ Hz), 78,1, 68,25 (d, $J = 3,9$ Hz), 42,3, 27,8, 27,5. HRMS: Calculado para $C_{20}H_{29}BrFN_3O_5$ ($M + H$): 490,1347; Encontrado: 490,1349.

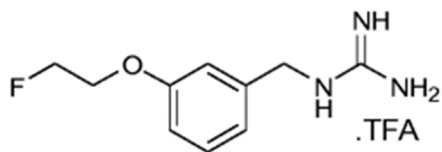
Parte D - Preparación de 3-Bromo-4-(2-fluoroetoxi)cloruro de bencilguanidinio

[0110] El producto de la Parte C (23 mg, 0,046 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo secado a la llama de 10 ml y se disolvió en dioxano (1,0 mL). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) y la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, se redisolvió en 2 ml de MeCN/agua (1:1) y se liofilizó para obtener 15 mg (88%) del producto como la sal de hidrocloreto. 1H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8,12 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,29 (d de d, 1H, $J = 8,7, 2,4$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,75 (t de d, 2H, $J = 47,4, 4,2$ Hz), 4,32 (t de d, $J = 30, 3,6$ Hz), 4,31 (d, 2H, $J = 6,6$ Hz). ^{13}C RMN (150 MHz, $CDCl_3$): δ 158,8, 153,7, 131,9, 131,3, 127,9, 113,9, 110,9, 81,8 (d, $J = 166$ Hz), 68,3 (d, $J = 18,9$ Hz), 42,6. HRMS: Calculado para $C_{10}H_{13}BrFN_3O$ ($M + H$): 290,0298; Encontrado: 290,0298.

Ejemplo 9

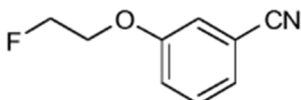
Síntesis de 3-(2-fluoroetoxi)trifluoroacetato de bencilguanidinio

[0111]



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

[0112]

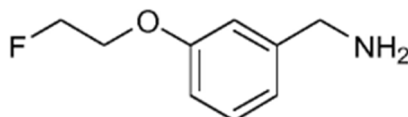


[0113] A un matraz de fondo redondo secado con llama de 50 ml se añadió 3-cianofenol (1,0 g, 8,39 mmol) seguido de 10 ml de dimetilsulfóxido. Se añadieron yoduro de potasio (7,0 mg, 0,042 mmol) y carbonato de potasio (1,74 g, 12,6 mmol). El matraz se sumergió en un baño de aceite a 85°C y se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (1,17 g, 0,686 ml, 9,23 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 X 30 ml). La capa orgánica se lavó luego con agua (5 X 20 ml) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró *al vacío* para obtener 1,31 g (94%) de un aceite como producto. 1H RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7,37 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 4,75 (t de d, 2H, $J = 4,2, 46,8$ Hz), 4,22 (t de d, 2H, $J = 4,2, 27,6$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ

158,4, 130,4, 125, 119,8, 117,9, 117,5, 113,3, 81 (d, $J = 171$ Hz), 67,4 (d, $J = 10,1$ Hz).

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

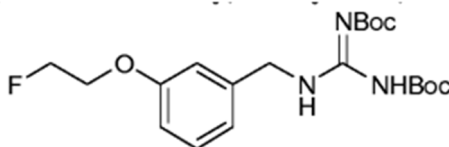
[0114]



[0115] Hidruro de litio y aluminio (0,67 g, 17,9 mmol) se cargaron a un matraz de fondo redondo secado a la llama de 50 ml y el matraz se enfrió a 0°C. Se añadió tetrahidrofurano (14 ml) al matraz, seguido del producto de la Parte A (1,18 g, 7,14 mmol). El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 1,5 h, se enfrió a 0°C y se inactivó agregando agua (0,68 ml) y NaOH al 15% (0,68 ml), seguido de una adición de agua (2,04 ml). Esta mezcla se agitó durante 20 minutos, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 1,22 g (100%) del producto como un aceite. Este aceite era puro por RMN. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 4,75 (t de d, 2H, $J = 4,2, 47$ Hz), 4,25 (t de d, 2H, $J = 4,2, 28$ Hz), 3,8 (s, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 158,6, 145,1, 129,5, 119,9, 113,3, 112,8, 81,9 (d, $J = 169$ Hz), 67 (d, $J = 21$ Hz), 46,3.

Parte C - Preparación de 3-(2-fluoroetoxi)bencilo bis(terc-butoxicarbonilo)guanidina

[0116]



[0117] Un matraz de fondo redondo de 15 ml se secó a la llama y se cargó con el producto de la Parte B (0,1 g, 0,59 mmol) y este se disolvió en MeCN (3,5 ml). Se añadió *N,N*-bis(terc-butoxicarbonilo)-1H-pirazol-1-carboxamida (0,183 g, 0,591 mmol), la solución se agitó durante 90 minutos y se concentró *al vacío* hasta obtener un aceite. Este aceite crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando diclorometano como eluyente para dar 199 mg (92%) del producto como un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 11,5 (br t, 1H), 8,4 (br t, 1H), 7,24 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,88 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 4,73 (t de d, 2H, $J = 6, 48$ Hz), 4,54 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4,2 (t de d, 2H, $J = 3, 27$ Hz), 1,5 (s, 9H), 1,46 (s, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163,6, 157,9, 155,9, 153,1, 130, 129,2, 114,9, 83,1, 81,1 (d, $J = 169$ Hz), 79,3, 67,1 (d, $J = 20$ Hz), 44,4, 28,3, 28.

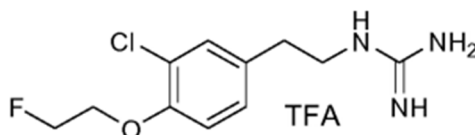
Parte D - Preparación de 3-(2-Fluoroetoxi)trifluoroacetato de bencilguanidinio

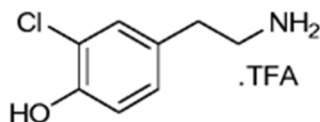
[0118] El producto de la Parte C (95 mg, 0,231 mmol) se cargó en un matraz secado a la llama de 15 ml y se disolvió en dioxano (0,5 mL). Se añadió una solución de 4 M HCl en dioxano (2,5 ml) seguido de ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, y se concentró *al vacío* para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ, 21,2 X 250 mm; gradiente: 0% B durante 5 min, luego 0-30% B durante 20 min a 20 ml/min; Fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 34 mg (52%) del compuesto del título. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃+3 gotas DMSO-*d*₆): δ 8,0 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 7,1 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,85 (m, 2H), 6,76 (1H, d de d, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 4,67 (t de d, 2H, $J = 4,2, 47,4$ Hz), 4,31 (d, 2H, $J = 6$ Hz), 4,16 (t de d, 2H, $J = 4,2, 28,8$ Hz). HRMS: Calculado para C₁₀H₁₄FN₃O (M + H): 212,1193; Encontrado: 212,1191.

Ejemplo de referencia 10

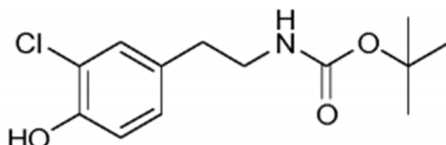
Síntesis de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio

[0119]

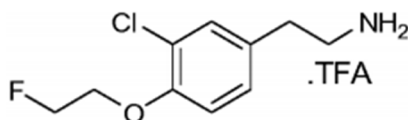


Parte A - Preparación de 3-cloro-4-trifluoroacetato de hidroxifenetilamonio**[0120]**

[0121] A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió 3-cloro-4-clorhidrato de metoxifenetilamina y este se disolvió en ácido bromhídrico (6,8 ml). La solución se calentó a 110°C durante 5 h, después de lo cual se concentró y se disolvió en agua (5 ml). La solución acuosa se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 X 250 mm; gradiente: 0% de B durante 10 minutos, luego 0-30% de B durante 30 minutos a 20 ml/min; fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 289 mg (51%) del compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 10,1 (s, 1H), 7,8 (br, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz).

Parte B - Preparación de N-(*terc*-butoxicarbonilo)-3-cloro-4-hidroxifenetilamina**[0122]**

[0123] A un matraz de fondo redondo secado con llama de 15 ml se le añadió el producto de la Parte A (97 mg, 0,34 mmol), seguido de una mezcla de dimetilformamida y diclorometano (4 ml; 1:1) para disolverlo. Luego se añadieron sucesivamente diisopropiletilamina (87,9 mg, 0,118 ml, 0,68 mmol) y dicarbonato de di- *terc*-butilo (89 mg, 0,408 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el aceite crudo se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice en diclorometano para dar 72 mg (78%) del producto. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,85 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,86 (m, 1H), 6,79 (br t, 1H), 3,075 (q, 2H, J = 6,6 Hz), 2,57 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,35 (s, 9H).

Parte C - Preparación de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilamonio**[0124]**

[0125] Hidróxido de sodio en polvo (14,2 mg, 0,356 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo de 15 mL. Se añadió el producto de la Parte B (69 mg, 0,254 mmol) seguido de dimetilsulfóxido (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, después de lo cual se añadió 1-*p*-tosiloxi-2-fluoroetano (preparado según la referencia bibliográfica: J. Med. Chem. 1980, 23, 985-990), y el matraz se sumergió en un baño de aceite precalentado a 75°C. La reacción se agitó durante 60 minutos, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 X 6 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *al vacío* para dar 120 mg de un aceite. A este aceite se le añadió una solución de ácido trifluoroacético en diclorometano (3,0 ml, 1:1) y la solución resultante se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se sometió a HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 X 250 mm; gradiente: 10-40% de B durante 20 min a 20 ml/min; Fase móvil A = 0,1% TFA en agua y B = 0,1% TFA en 90% de agua) para obtener 52 mg (62% para dos etapas) del compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7,8 (br, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,19 (d de d, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,75 (t de d, 2H, J = 4,2, 41,4 Hz), 4,32 (t de d, 2H, J = 3,6, 32 Hz), 3,0 (br t, 2H), 2,8 (t, 2H, J = 7,8 Hz). ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6): δ 152,3, 130,9, 130,1, 128,5, 121,4, 114,2, 81,9 (d, J = 166 Hz), 68,2 (d, J = 18,9 Hz). HRMS: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FCINO}$ (M + H): 218,0742; Encontrado: 218,0743.

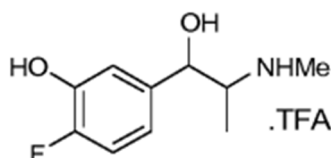
Parte D - Preparación de 3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio

[0126] A un matraz de 5 ml secado al fuego se le añadió producto de la Parte C (47 mg, 0,142 mmol). A esto se añadió MeCN (1,4 ml) y diisopropiletilamina (37 mg, 50 ml, 0,248 mmol), seguido de *N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-1H-pirazol-1-carboxamida (44 mg, 0,142 mmol). La solución se agitó durante 90 minutos, después de lo cual se concentró *al vacío* hasta un aceite. Este aceite se pasó a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con hexanos/DCM (1:1 a 1:2). El eluyente se concentró para obtener 64 mg (98%) de un aceite. Este aceite se redisolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) y se calentó a 55°C durante 5 minutos, después de lo cual se concentró y purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21,2 X 250 mm; gradiente: 10-40% de B durante 20 min a 20 ml/min; Fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 37 mg (54% para el último paso) del compuesto del título. ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7,56 (br t, 1H), 7,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,185 (d de d, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,75 (t de d, 2H, J = 4,2, 48 Hz), 4,3 (t de d, 2H, J = 3,6, 30 Hz), 3,6 (br, 2H), 3,33 (AB q, 2H, J = 6,6 Hz), 2,72 (t, 2H, J = 7,8 Hz). ^{13}C RMN (150 MHz, DMSO- d_6): δ 156,6, 152,1, 132., 130,2, 128,5, 121,2, 117,9, 114, 81,9 (d, J = 165,9 Hz), 68,21 (d, J = 18,75 Hz), 41,8, 33,1. HRMS: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}$ (M + H): 260,0960; Encontrado: 260,0962.

Ejemplo de referencia 11

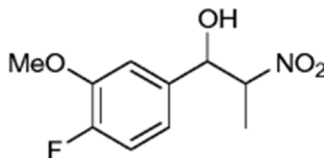
Síntesis de 1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-hidroxi-*N*-metilpropano-2-trifluoroacetato de aminio

[0127]



Parte A - Preparación de 1-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-2-nitropropano-1-ol

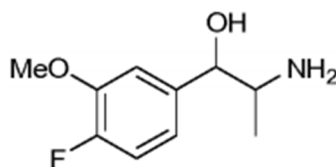
[0128]



[0129] A un matraz de fondo redondo de 100 ml secado con llama se le añadió 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído (367 mg, 2,38 mmol) y esto se disolvió en metanol (23 ml). La solución de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió nitroetano (357 mg, 4,76 mmol) seguido de 5 M NaOH (0,476 ml, 2,38 mmol). La solución se agitó durante 80 minutos a 0°C, después de lo cual se añadió ácido acético (solución al 2%, 32 ml) y se agitó durante 30 minutos adicionales. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (10 ml). La solución se extrajo con diclorometano (4 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar un aceite que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando diclorometano como eluyente. El producto (391 mg, 72%) se obtuvo como un aceite incoloro en una relación de 1,88: 1 (A:B) de diastereómeros. Par A: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 5,34 (t, 1H, J = 3 Hz), 4,65 (d de q, 1H, J = 3,6, 6,6 Hz), 3,9 (s, 3H), 2,697 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 1,5 (d, 3H, J = 6,6 Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153,3, 150,1, 147,44 (d, J = 10,8 Hz), 134,1, 117,7 (d, J = 7 Hz), 115,7 (d, J = 18,6 Hz), 110,6, 86,8, 72,8, 55,8, 11,7. Par B: ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 7,07 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 4,9 (d de d, 1H, J = 3,6, 9 Hz), 4,72 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,57 (d, 1H, J = 4,2 Hz), 1,33 (d, 3H, J = 5,4 Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153,8, 150,5, 147,76 (d, J = 10,8 Hz), 134,1, 119 (d, J = 7 Hz), 115,8 (d, J = 18,6 Hz), 111, 87,7, 75,3, 55,8, 15,9. HRMS: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ (M + Na): 252,0642; Encontrado: 252,0643.

Parte B - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-2-aminopropano-1-ol

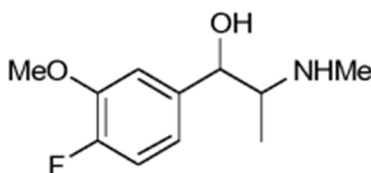
[0130]



[0131] El producto de la Parte A (301 mg, 1,31 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (13 ml, 1:1) en un matraz de fondo redondo secado al fuego de 50 ml. A esta solución se le añadió Pd-C (10% en peso, 69,7 mg, 0,065 mmol) seguido de formiato de amonio (413 mg, 6,55 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después de lo cual se añadieron 413 mg adicionales de formiato de amonio y 70 mg de catalizador de Pd-C. La mezcla de reacción se agitó 3 h adicionales después de lo cual se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío* para obtener un aceite. Este aceite se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/amoníaco acuoso 8,9:1:0,1) para obtener 115 mg (44%) del producto como un aceite en una mezcla 2:1 (A:B) de diastereómeros. Par A: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,0 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,1 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,79 (dddd, 1H, *J* = 6,6 Hz), 0,79 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 151,2, 149,6, 146,4, 140,7, 118,65, 114,75, 112, 77,8, 55,8, 52,6, 19,3. Par B: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,0 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 4,28 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,87 (dddd, 1H, *J* = 6,6 Hz), 0,85 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 151,2, 149,6, 146,4, 140,3, 118,65, 114,75, 112, 77,0, 55,8, 52,1, 18,1. HRMS: Calculado para C₁₀H₁₄FNO 2 (M + H): 200,1081; Encontrado: 200,1078.

Parte C - Preparación de 1-(4-Fluoro-3-metoxifenilo)-2-(metilamino) propano-1-ol

[0132]



[0133] El producto de la Parte B (101 mg, 0,507 mmol) se disolvió en formiato de etilo (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml secado al fuego equipado con un condensador de reflujo. La solución se calentó a 60°C durante 16 h, se concentró *al vacío*, y el aceite bruto obtenido se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 8,9:1:0,1) para producir 101 mg del aldehído intermedio. Este aldehído (50 mg, 0,22 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (1,27 ml de una solución 1,0 M) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después de lo cual se retiró el baño y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a reflujo durante 30 minutos. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 59 ml de agua, 59 ml de NaOH al 15% y finalmente 0,2 ml de agua. La suspensión se agitó durante 20 minutos, se filtró y se concentró hasta un aceite. Este aceite se sometió a purificación usando cromatografía flash en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 8,9:1:0,1) para producir 38 mg (81%) de producto como una mezcla de diastereómeros 2,5:1 (A:B). Par A: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,11 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,21 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,71 (d, 3H, *J* = 6 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 152,1, 148,8, 146,47, 140,37 (d, *J* = 3 Hz), 119,17 (d, *J* = 6,75 Hz), 114,87, 112,2, 75,6, 60,5, 55,8, 33,3, 15,1. Par B: ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,11 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,57 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 0,79 (d, 3H, *J* = 6 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 151,7, 148,5, 146,47, 140,6 (d, *J* = 3 Hz), 118,29 (d, *J* = 6,75 Hz), 114,87, 111,68, 72,7, 60,0, 55,8, 33,3, 13,95. HRMS: Calculado para C₁₁H₁₆FNO₂ (M + H): 214,1237; Encontrado: 214,1239.

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

[0134] A un matraz de fondo redondo de 15 ml secado al fuego se añadió el producto de la Parte C (30 mg, 0,141 mmol) y esto se disolvió en diclorometano (2,0 mL). Los contenidos se enfriaron a -78°C y se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro (0,353 ml, 1,0 M en DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después de lo cual se vertió en un vaso de precipitados que contenía agua fría (2 ml) y se agitó durante otra hora. Esta mezcla se vertió luego en un embudo separador y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 2 M NaOH (3 X 5 ml). La solución combinada de NaOH se acidificó luego a pH 3 usando 5 N HCl y se extrajo con diclorometano (3 X 10 ml). La capa acuosa se liofilizó para obtener un sólido que se trituró con una mezcla de MeCN/agua (10 ml, 1:1). Esta mezcla se sometió a HPLC preparativa ((Phenomenex Luna C18(2) columna 10 μ, 21,2 X 250 mm; gradiente: 10% B durante 10 minutos, 10-30% B durante 20 minutos a 20 ml/min; fase móvil A = 0,1% de TFA en agua y B = 0,1% de TFA en 90% de agua) para obtener 20 mg (45%) del compuesto del título como una mezcla 2:1 (A:B) de diastereómeros. Par A: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,99 (s, 1H), 8,52 (br, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,3 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 4,4 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 3,3 (br, 1H), 2,5 (s, 3H), 0,95 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 149,9, 144,75 (d, *J* = 12,3 Hz), 137,5, 117,8, 116,2, 115,5, 72,6, 58, 48, 29, 11,9. Par B: ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,38 (br, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,1 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz), 4,9 (br t, 1H), 3,21 (br t, 1H), 2,59 (s, 3H), 0,91 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz). ¹³C RMN (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ 149,3, 144,5 (d, *J* = 12,3 Hz), 137,3, 116,4, 116,2, 115,5, 69, 58, 48, 30,4, 9,1. HRMS: Calculado para C₁₀H₁₄FNO₂ (M + H): 200,1081; Encontrado: 200,1081.

Ejemplo 12

Ensayo de unión de transportador de norepinefrina

[0135] Los inhibidores a ensayar se disolvieron en tampón de incubación (50 mM Tris-HCl, 10% de sacarosa, pH 7,4) a diluciones apropiadas. Las soluciones inhibitoras se agregaron a los pocillos de una placa de microtitulación (40 ml/pocillo) por triplicado. Cada pocillo del agente de prueba (y los pocillos de control apropiados) se trató con una mezcla de preparación de membrana celular MDCK (22,4 µg de membrana) que expresa el transportador de noradrenalina humana (B_{máx} = 3,7 pmol de transportador de noradrenalina/mg de proteína) y [³H]desipramina (2 nM, 64,8 Ci/mmol) en un volumen total de 0,2 mL. Las mezclas resultantes se incubaron durante 2 h en hielo. Una placa de filtro GF/C de 96 pocillos se remojó previamente con tampón de recubrimiento (0,5% de polivinilpirrolidina y 0,1% de Tween 20) durante 2 h a temperatura ambiente. La placa de filtro previamente remojada se lavó con tampón de incubación (6 X 0,2 ml). Las reacciones NET se transfirieron a la placa de filtro revestida y se filtraron. La placa de filtro se lavó (6 X 0,2 ml) con tampón de lavado helado (Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9%, pH 7,4). La placa se secó durante la noche, se incubó brevemente con 25 ml de centelleo y se leyó en un lector de placas Micro Beta.

Tabla 1. Afinidad NET de los ejemplos 1-11

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

Ejemplos 13-15**Procedimiento general para la [¹⁸F]fluoración a través de [¹⁸F]2-tosilato de fluoroetilo****Parte A - Preparación de [¹⁸F]2-tosilato de fluoroetilo**

[0136] Un cartucho de intercambio aniónico MP1 que contiene 1.000 mCi de [¹⁸F]NaF se eluyó con K₂CO₃ acuoso al 0,20% (1,0 ml) en un matraz silanizado de fondo cónico de 25 ml usando un sistema de manejo de líquidos automatizado. La solución se evaporó aplicando una corriente suave de He_(g) calentado y aplicando vacío. El contenido del matraz se reconstituyeron con 0,5 ml de MeCN, y el MeCN se eliminó por He_(g) calentado y el vacío aplicado para eliminar H₂O residual (evaporación azeotrópica). Se usó un vial de Wheaton™ de fondo cónico separado de 5 ml para preparar una solución de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8,8,8]hexacosano (22,5 mg) (denominado Kryptofix™ y en adelante abreviado como K₂₂₂) y di-(p-toluenosulfonato de etileno) (3,0 mg) en MeCN (1,0 mL). Los componentes del vial se transfirieron al matraz de 25 ml que contenía [¹⁸F]KF, y el matraz se colocó dentro de una cavidad de microondas (modelo 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois) y se sometió a radiación de microondas durante 3 minutos a una potencia de 100 vatios. El contenido del vial de reacción de microondas se filtró a través de una resina de intercambio aniónico para eliminar el ión fluoruro residual y se recogió en un vial de reacción Wheaton™ de 5 ml con fondo cónico.

Parte B - [¹⁸F]Fluoración a través de [¹⁸F]2-tosilato de fluoroetilo

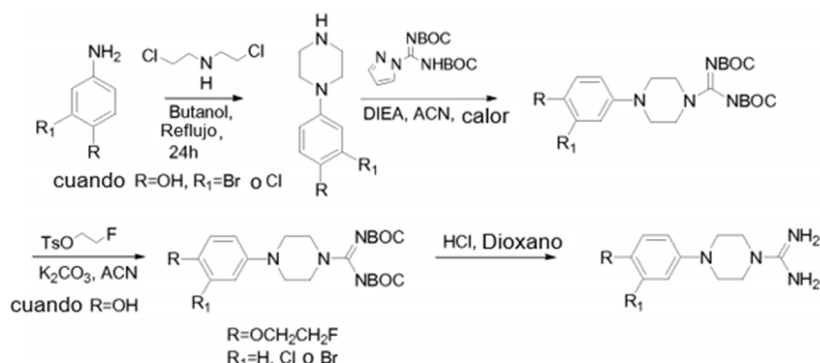
[0137] El producto de la Parte A se transfirió a un vial de reacción Wheaton™ de 5 ml con fondo cónico que contenía el producto del Ejemplo 8, Ejemplo 9 o Ejemplo de Referencia 10 (4,0 mg) disuelto en DMSO anhidro (300 ml). El contenido del vial se calentó a 85°C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La solución se trató con TFA (1,5 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se transfirió a un matraz limpio de 25 ml de forma de pera y se diluyó con H₂O (18,5 ml). El contenido del matraz en forma de pera se pasó a través de un cartucho de Sep Pak™ C18 y el cartucho se lavó con H₂O (5,0 ml). El producto deseado se eluyó del cartucho con MeCN (3,0 ml) en un vial Wheaton™ de 5 ml con fondo cónico. La solución del producto se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex LUNA C18(2) (250 X 10 mm, tamaño de partícula de 5 micras, tamaño de poro de 100 Angstrom) usando un gradiente de 5,0%/min de 0-100% de ACN que contiene 0,1% de ácido fórmico a un caudal de 2,0 ml/min. El producto eluyó de la columna en 13-14 minutos y se recogió en un matraz en forma de pera. El disolvente se evaporó con calentamiento suave al vacío. Los contenidos del matraz se reconstituyeron con solución acuosa de etanol al 10% para experimentos biológicos. El rendimiento del producto final fue ~50 mCi (no se corrigió la descomposición). Datos de rendimiento radioquímico corregidos por pureza radioquímica y por descomposición se muestran en la Tabla 2. El tiempo de radiosíntesis y purificación fue ~150 min.

Tabla 2. Rendimiento radioquímico y pureza

Ejemplo N°	Frio Ejemplo N°	Rendimiento radioquímico, %	Pureza radioquímica, %
13	8	7,4	100
14	9	10,0	100
15	10	5,0	100

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

[0138]



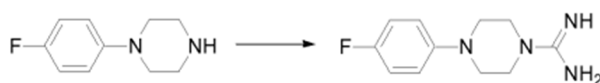
[0139] Las anilinas sustituidas pueden alquilarse con bis(2-cloroetil)amina a temperaturas elevadas para producir la fenilo piperazina con el patrón de sustitución deseado en el anillo de fenilo. El rendimiento para esta transformación es a menudo de moderado a bajo (<50% de rendimiento), sin embargo, varias fenilo piperazinas están disponibles comercialmente. La introducción del resto guanidina se llevó a cabo mediante alquilación del resto piperazina con N,N'-bis(terc-butoxicarbonilo-1H-pirazol) 1-carboxamidina. La desprotección de la funcionalidad de guanidina con HCl proporcionó los compuestos finales, que no contenían un resto fluoroetoxi. Para los compuestos en los que R se define como un grupo fluoroetoxi, la alquilación del precursor hidroxilo con tosilato de fluoroetil proporciona el patrón de sustitución deseado. Típicamente, los compuestos de ^{18}F se preparan mediante el desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente apropiado, por ejemplo, tosilato, mesilato, trifluorometano sulfonato, nitro, trimetilamonio o un haluro. Alternativamente, también se puede usar un sulfato cíclico o un epóxido como grupo saliente. Típicamente, estos compuestos están hechos de $K^{18}F$ altamente activado y seco, que se hace "más caliente" mediante la adición de criptandos como kryptofix[2,2,2]. La purificación generalmente se realiza mediante la eliminación de sal por cromatografía de fase inversa (Sep-Pak).

[0140] R, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de la lista de H, OR_3 , F, Cl, Br, I, CH_2F , OCH_2CH_2F , alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, $C(=O)R_3$, CO_2R_3 , Im, OCH_2CH_2Im y XIm . Im es una fracción de imagen y puede seleccionarse del grupo que consiste en ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I y ^{131}I . R_3 puede seleccionarse de la misma lista que R- R_2 . Los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo a su vez pueden estar sustituidos con alquilo (C_1-C_4), Im, $-(CH_2)_nIm$, CO_2H , halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH_2 , $COOH$, Im, $COOR$, $CONR_2$, SR, OR o NR_2 , en donde R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. En condiciones fisiológicas, la funcionalidad guanidina/amidina de la invención puede ser protonada; también se incluyen las sales correspondientes de los compuestos (sulfonatos de clorhidrato, bromhidrato, sulfato, nitrato, alquilo/arilo).

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de 4-(4-fluorofenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0141]



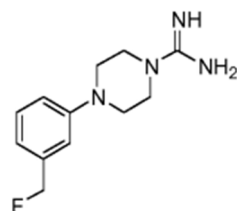
[0142] A una solución de 4-(fluorofenilo)piperazina (100 mg, 0,56 mmol) y diisopropiletilamina (106 μ L, 0,61 mmol) en ACN (2 ml) se añadió 1H-pirazol-1-hidrocloruro de carboximidamida (89 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se lavó con ACN para obtener 4-(4-fluorofenilo)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (119 mg, 97% de rendimiento). 1H RMN

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

5 Ejemplo de referencia 17

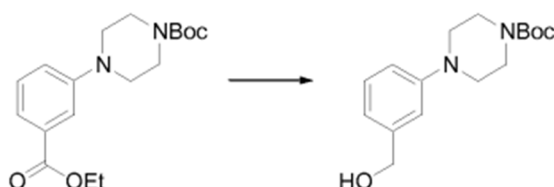
Síntesis de 4-(3-(fluorometilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0143]



Síntesis de 4-(3-(hidroximetilo)-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

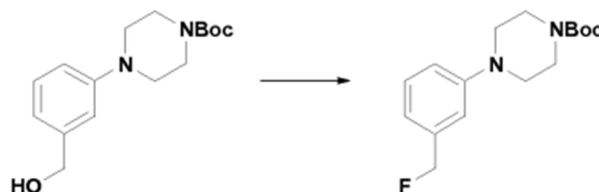
[0144]



[0145] A una solución de 4-(3-formilo-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico (2,0 g, 5,98 mmol) en THF (14 ml) a 0°C se añadió LAH (6,0 ml, 1 M solución en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. seguido de un enfriamiento rápido de H_2O (239 μl), 15% NaOH (ac., 239 μl) y H_2O (718 μl). Después de completar las adiciones, la mezcla se agitó durante 20 min. y luego se filtró sobre una almohadilla de celite. El disolvente del filtrado se eliminó al *vacío* para obtener éster *terc*-butílico del 4-(3-(hidroximetilo)-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico como un sólido marrón (1,47 g, 84% de rendimiento), que se llevó a la próxima reacción sin más purificación. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,17 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 6,91 (br s, 1H), 6,82-6,76 (m, 2H), 5,06 (t, 1H, J = 5,80 Hz), 4,44 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,45 (dd, 4H, J = 5,5, 4,9 Hz), 3,08 (dd, 4H, J = 5,3, 5,1 Hz), 1,42 (s, 9H).

Síntesis de *terc*-butilo 4-(3-(fluorometilo)-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico éster terc-butílico

[0146]



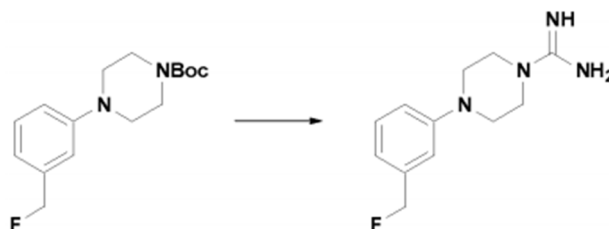
[0147] A una solución de 4-(3-(hidroximetilo)-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico se añadió éster terc-butílico (200 mg, 0,68 mmol), trietilamina (143 μl , 1,03 mmol) y tetrametiletilendiamina (10 μl , 0,07 mmol) en tolueno (2 ml) a 0°C a cloruro de metanosulfonilo (79 μl , 1,03 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se añadió EtOAc (5 ml) a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para obtener 4-(3-(metanosulfoniloximetilo)-fenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico éster *terc*-butílico como un aceite marrón.

[0148] En un vial Wheaton se añadió TBAF (268 mg, 1,03 mmol) a una solución de 4-(3-(metanosulfoniloximetilfenilo)-piperazina-1-ácido carboxílico éster *terc*-butílico crudo en ACN (2,3 ml). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 10 minutos antes de ser enfriada con agua (1,0 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x 5,0 ml) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para obtener *terc*-butilo 4-(3-(fluorometilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato junto con impurezas menores (201,3 mg,

100% de rendimiento bruto). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,29-7,24 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,34 (d, J = 48 Hz, 2 H), 3,47-3,44 (m, 4H), 3,13-3,10 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Síntesis de 4-(3-(fluorometilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0149]

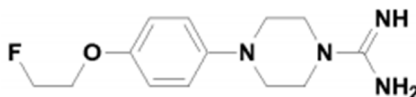


[0150] *Terc*-butilo 4-(3-(fluorometilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (201,3 mg, mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl y dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 min., la mezcla de reacción se concentró y se redisolvió en ACN (2 ml). Se añadieron diisopropiletilamina (22 μ l, 1,51 mmol) y 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (110 mg, 0,75 mmol) a la mezcla de reacción en agitación. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite crudo, que se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente 0-100% B durante 14 min., donde B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de TFA como modificador y A = agua usando 0,1% de TFA como modificador) con una velocidad de flujo de 20 mL/min para aislar 4-(3-(fluorometilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (42,7 mg, 23% de rendimiento aislado en 4 pasos). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,58 (br s, 3H), 7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,01 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,87 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 5,35 (d, 2H, J = 47,9 Hz), 3,58 (dd, 4H, J = 5,4, 4,9 Hz), 3,26 (dd, 4H, J = 5,4, 4,8 Hz); ^{13}C RMN (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 156,1, 150,3, 137,1 (136,8), 129,2, 118,8 (118,7), 115,9, 114,9 (114,8), 84,6 (83,4), 47,2, 44,7; HRMS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_4$: 237,15100 encontraron 237,1514.

Ejemplo de referencia 18

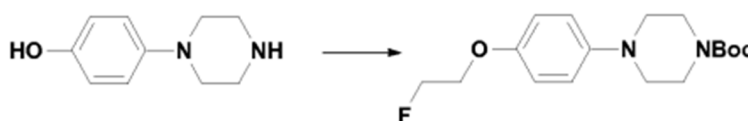
Síntesis de 4-[4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-piperazina-1-carboxamidina

[0151]



Síntesis de *terc*-butilo 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboxilato

[0152]



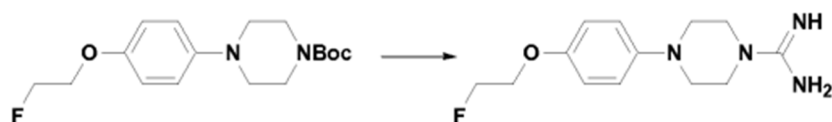
[0153] A una solución de 4-hidroxifenilpiperazina (2,0 g, 11,22 mmol) en agua (56 ml) se le añadió NaOH (673 mg, 16,83 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,7 g, 12,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger *terc*-butilo 4-(4-hidroxifenilo)-piperazina-1-carboxilato como un sólido de color canela (3,1 g, 99% de rendimiento), que se lavó con agua (50 ml) y llevado al siguiente paso sin más purificación. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6,79 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 9,1 Hz, $J_{AA'}$ = 2,4 Hz), 6,66 (AA'BB', 2H, J_{AB} = 9,1 Hz, $J_{BB'}$ = 2,4 Hz), 3,43 (dd, 4H, J = 5,3, 4,9 Hz), 2,88 (dd, 4H, J = 5,2, 5,1 Hz), 1,41 (s, 9H); ^{13}C RMN (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 153,8, 151,4, 144,0, 118,5, 115,4, 78,8, 50,3, 28,0.

[0154] A una solución de *terc*-butilo 4-(4-hidroxifenilo)-piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 3,59 mmol) en DMSO (12 ml) se añadió carbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmol), yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (294 μ L, 3,95 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante la noche. Al día siguiente, se agregaron cantidades adicionales de carbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (134 ml, 1,79 mmol) y yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción continuó agitándose a 50°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener un sólido marrón. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:4 hexanos:EtOAc) para obtener

4-(4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco (440 mg, 38% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,92-6,84 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,45 (dd, 4H, *J* = 5,2, 5,0 Hz), 2,96 (dd, 4H, *J* = 5,3, 5,0 Hz), 1,42 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -222,04 (m, 1F); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ 153,8, 152,1, 145,5, 117,9, 115,1, 83,2 (81,1), 78,9, 67,4 (67,2), 49,7, 43,2, 28,0; HRMS calculado. para C₁₇H₂₅FN₂O₃: 325,19220 encontrado 325,19230.

Síntesis de 4-[4-(2-fluoroetoxi)-fenilo]-piperazina-1-carboxamidina

[0155]



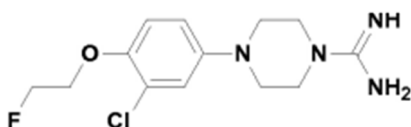
[0156] Una solución de *tert*-butilo 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboxilato (440 mg, 1,36 mmol) en 4,0 M HCl en dioxano (7 ml) agitado durante 30 min. a temperatura ambiente. Se formó un precipitado, que se recogió por filtración y se lavó con dioxano para obtener el producto deseado como un polvo blanco. El material bruto se purificó en la HPLC preparativa usando un 0-100%B durante método de 14 min. (%B = 0,1% TFA en 90% ACN). Las fracciones puras se recogieron y se liofilizaron durante la noche para proporcionar 1-(4-(2-fluoroetilo)fenilo)-piperazina como una sal de TFA de torta blanca (362 mg, 79% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,00 (br s, 1H), 6,97-6,87 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H); 3,22 (s, 8H). ¹⁹F RMN (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -222,07 (m, 1F); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): 152,5, 144,5, 118,0, 115,2, 83,3 (81,1), 67,4 (67,2), 46,7, 42,8; HRMS calculado. para C₁₂H₁₇FN₂O: 225,13977 encontrado: 225,13961.

[0157] A una solución de 1-(4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina (50 mg, 0,15 mmol) y diisopropiletilamina (59 ml, 0,34 mmol) en ACN (1 ml) se añadió 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (25 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, controlada por LC-MS. El precipitado se filtró y se lavó con ACN para obtener el producto deseado como un sólido blanco (33,8 mg, 58% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,55 (br s, 3H), 6,95-6,86 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,57 (dd, 4H, *J* = 5,2, 4,9 Hz), 3,09 (dd, 4H, *J* = 5,1, 5,0 Hz); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆): δ -222,037 (m, 1F); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ 156,0, 152,2, 144,9, 119,2, 115,1, 82,2 (81,1), 67,4 (67,2), 48,9, 44,9; HRMS calculado. para C₁₂H₁₇FN₂O: 267,16157 encontrado 267,16146.

Ejemplo de referencia 19

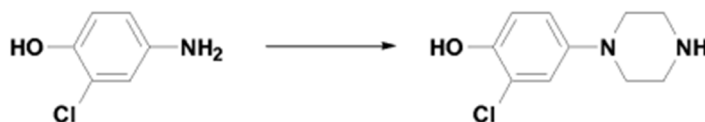
Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0158]



Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

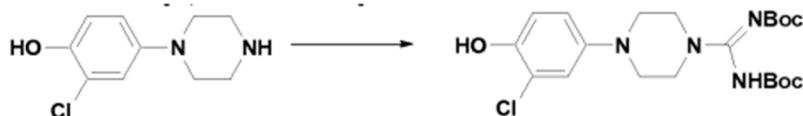
[0159]



[0160] A una solución de 4-amino-2-clorofenol (1,0 g, 6,97 mmol) en *n*-butanol (2 ml) se añadió hidrocloruro de bis(2-cloroetilo)amina (1,2 g, 6,97 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 h. Na₂CO₃ sólido (740 mg, 6,97 mmol) se añadió a la mezcla de reacción caliente en una porción y la mezcla de reacción continuó la agitación a reflujo. Después de 7 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se recogió 2-cloro-4-(piperazina-1-ilo)fenol por filtración. El sólido púrpura se lavó con heptanos antes de proceder al siguiente paso sin purificación adicional (554 mg, 37% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,95 (dd, 1H, *J* = 2,8, 1,9 Hz), 6,91 (s, 1H), 6,81 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 3,16 (m, 4H).

Síntesis de *tert*-butilo 4-(3-cloro-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato

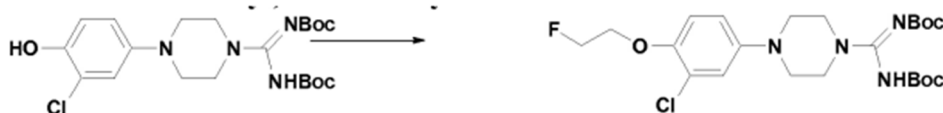
[0161]



[0162] A una solución de 2-cloro-4-(piperazina-1-ilo)fenol (200 mg, 0,94 mmol) y diisopropiletilamina (180 ml, 1,03 mmol) en DMF (3 ml) se añadió *tert*-butilo (1H-pirazol-1-ilo)metanodiilidencarbamato (321 mg, 1,03 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para producir un aceite crudo. La purificación del material bruto usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc del 20 al 100% en hexanos) proporcionó *tert*-butilo (4-(3-cloro-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato como un aceite, que cristalizó en reposo (186 mg, 43% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,61 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 6,86 (m, 1H), 6,79 (dd, 1H, *J* = 8,9, 2,8 Hz), 3,50 (dd, 4H, *J* = 5,2, 4,3 Hz), 2,99 (dd, 4H, *J* = 5,0, 4,8 Hz), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ 159,7, 151,2, 150,8, 146,6, 144,5, 119,8, 117,9, 116,9, 116,7, 80,1, 77,1, 49,2, 45,3, 27,9 (2C); HRMS calculado para C₂₁H₃₁ClN₄O₅: 455,20557 encontrado 455,20573.

Síntesis de *tert*-butilo (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato

[0163]

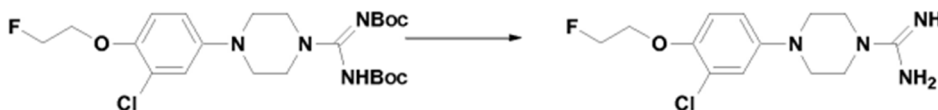


[0164] A una solución de *tert*-butilo (4-(3-cloro-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato (182 mg, 0,40 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol), yoduro de potasio (3 mg, 0,02 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (33 µL, 0,44 mmol). Después de completar las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 4,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x 20 ml) y todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite crudo.

[0165] Purificación del material bruto mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 µ, 250 x 21,2 mm, método de gradiente 40-80% B durante 20 min., Donde B = 90% ACN en agua utilizando ácido fórmico al 0,1% como modificador y A = agua utilizando ácido fórmico al 0,1% como modificador) con un caudal de 20 ml/min para obtener *tert*-butilo (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-ilo) metanodiilidencarbamato como un sólido blanco (28,8 mg, 12% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,62 (s, 1H), 7,06 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 2,9 Hz), 6,89 (dd, 1H, *J* = 9,0, 2,9 Hz), 4,75 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,51 (dd, 4H, *J* = 6,1, 4,1 Hz), 3,08 (dd, 4H, *J* = 5,1, 4,8 Hz), 1,42 (s, 9H), 1,37 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -222,03 (m, 1F); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-d₆): δ 159,7, 151,2, 150,7, 147,1, 145,9, 122,3, 117,9, 115,7, 115,6, 82,1 (81,6), 80,1, 77,1, 68,8 (68,7), 48,6, 45,1, 27,9 (2C) La población rotomérica menor también es visible; HRMS calculado para C₂₃H₃₄ClF₂N₄O₅: 501,22745 conocido 501,2272.

Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0166]



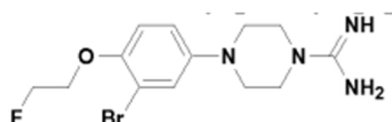
[0167] *Tert*-butilo (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato (26 mg, 0,05 mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un petróleo crudo. Purificación del material crudo por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 µ, 250 x 21,2 mm, método de gradiente 0-100% B durante 14 min., donde B = 90% ACN en agua usando 0,1% TFA como modificador y A = agua usando TFA al 0,1% como modificador) con un caudal de 20 mL/min proporcionó 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida como un blanco sólido (22 mg). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,53 (br s, 3H), 7,09 (d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 7,07 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 6,93 (dd, 1H, *J* = 9,1, 2,9 Hz), 4,80 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,55 (dd, 4H, *J* = 5,1, 4,9 Hz), 3,14 (dd, 4H, *J* = 5,6, 4,4 Hz); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, DMSO-d₆): δ -222,03 (m, 1F); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-

d6): δ 155,9, 147,2, 145,5, 122,3, 117,9, 115,8, 115,5, 82,7 (81,6), 68,8 (68,7), 48,1, 44,7; HRMS calculado. para $C_{13}H_{18}ClFN_4O$: 301,12259 encontrado 301,1225.

Ejemplo de referencia 20

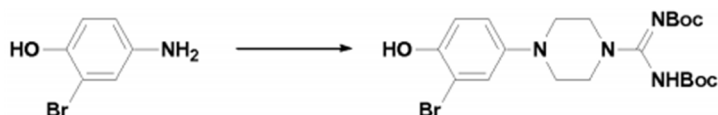
Síntesis de 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina-1-carboximidamida

[0168]



Síntesis de *tert*-butilo (4-(3-bromo-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato

[0169]



[0170] A una solución del 4-amino-2-bromofenol (1,0 g, 5,32 mmol) en *n*-butanol (5 ml) se añadió clorhidrato de bis(2-cloroetilo)amina (949 mg, 5,32 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 h. Na_2CO_3 sólido (564 mg, 5,32 mmol) se añadió a la mezcla de reacción caliente en una porción y la mezcla de reacción continuó la agitación a reflujo. Después de 7 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se recogió 2-bromo-4-(piperazina-1-ilo)fenol por filtración. El sólido púrpura se lavó con heptanos antes de proceder al siguiente paso sin purificación adicional.

[0171] A una solución de 2-bromo-4-(piperazina-1-ilo)fenol (500 mg, 1,95 mmol) y diisopropiletilamina (373 μ L, 2,14 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió el ***tert*-butilo (4-(3-bromo-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato** (664 mg, 2,14 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min. la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para producir un aceite crudo. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 100% de EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butilo (4-(3-bromo-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato como una espuma blanca. (171 mg, 40% de rendimiento). 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,64, (br s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,84 (br s, 2H), 3,49 (dd, 4H, J = 5.0, 4,4 Hz), 2,99 (dd, 4H, J = 4,5, 4,3 Hz), 1,44 - 1,37 (m, 18H); ^{13}C (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 159,5, 151,2, 150,8, 147,7, 144,7, 120,8, 117,5, 116,6, 109,5, 80,1, 77,1, 49,3, 45,3, 27,9 (2C); La población rotomérica menor también es visible; HRMS calculado para $C_{21}H_{31}BrN_4O_5$: 499,15506 encontrado 499,15446.

Síntesis de *tert*-butilo (4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato

[0172]



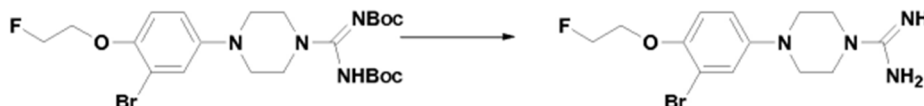
[0173] A una solución de *tert*-butilo (4-(3-bromo-4-hidroxifenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato (110 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2,2 mL) se le añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol), yoduro de potasio (2 mg, 0,01 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (18 ml, 0,24 mmol). Después de completar las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (5 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x20 ml) y todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir un aceite crudo.

[0174] Purificación del material crudo mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente 40-80% B durante 20 min., donde B = 90% ACN en agua usando ácido fórmico al 0,1% como modificador y A = agua usando ácido fórmico al 0,1% como modificador) con una velocidad de flujo de 20 mL/min proporcionó *tert*-butilo (4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina-1-ilo)metanodiilidenedicarbamato como un sólido

blanco (19 mg, 15% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,56 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 6,91-6,82 (m, 2H), 4,83 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,79 (dd, 4H, J = 4,7, 4,6 Hz), 3,08 (dd, 4H, J = 4,5, 4,6 Hz), 1,49 (s, 18H); ^{19}F RMN (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -222,03 (m, 1F); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 152,6, 150,9, 150,2, 145,6, 122,9, 117,6, 115,8, 113,8, 85,0, 82,5 (81,3), 69,6 (69,4), 50,3, 49,3, 27,8; HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{BrFN}_4\text{O}_5$: 501,22745 encontrado 501,2272.

Síntesis de 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0175]

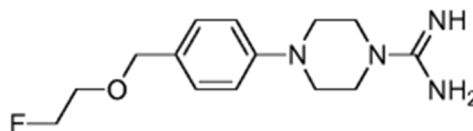


[0176] *Terc*-butilo 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-ilo)metanodiilidencarbamato (26 mg, 0,044 mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente 40-80% de B durante 20 min., donde B = 90% de ACN en agua usando ácido fórmico al 0,1% como modificador y A = agua usando ácido fórmico al 0,1% como modificador) con un caudal de 20 mL/min proporcionó 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenilo)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (7,4 mg, 44% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,45 (br s, 3H), 7,22 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,00 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,52 (dd, 4H, J = 5,4, 4,6 Hz), 3,12 (dd, 4H, J = 5,3, 4,9 Hz); ^{19}F RMN (282,4 MHz, DMSO- d_6): δ -222,03 (m, 1F); ^{13}C RMN (75,5 MHz, DMSO- d_6): δ 156,7, 148,2, 145,9, 120,8, 116,5, 115,2, 111,9, 82,7 (81,6), 68,9 (68,8), 48,3, 44,4; HRMS calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}$: 301,12259 encontrado 301,1225.

Ejemplo de referencia 21

Síntesis de 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0177]



Síntesis de *terc*-butilo 4-(4-(hidroximetilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato

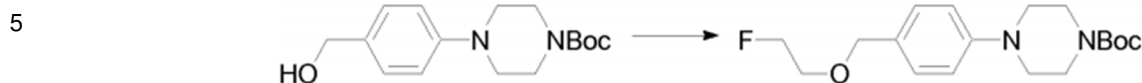
[0178]



[0179] A una solución enfriada (0°C) de *terc*-butilo 4-(4-formilfenilo)piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 3,44 mmol) en éter (17 ml) y THF (3 ml) se añadió borohidruro de litio sólido (38 mg, 1,72 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C antes de extinguirse con 1 N HCl para alcanzar un pH = 7. La capa orgánica resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró para obtener *terc*-butilo 4-(4-(hidroximetilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato como un sólido naranja (1 g) ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,61 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 3,59 (dd, 4H, J = 5,3, 5,1 Hz), 3,14 (dd, 4H, J = 5,2, 5,0 Hz), 1,49 (m, 9H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 154,94, 151,11, 132,92, 128,59, 116,84, 80,14, 65,24, 49,66, 43,48, 28,64; Poblaciones rotoméricas menores también son visibles; HRMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 293,185969 encontrado 293,18590.

Síntesis de *terc*-butilo 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato

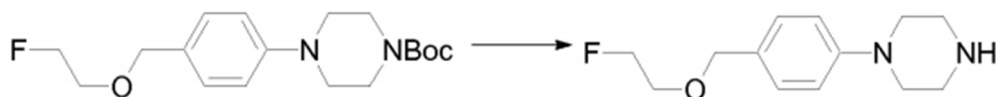
[0180]



[0181] A una solución de *tert*-butilo 4-(4-(hidroximetilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) se añadió trifenilfosfina (135 mg, 0,51 mmol), 2-fluoroetanol (24 ml, 0,41 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (99 ml, 0,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron hasta obtener un aceite crudo. Purificación de la material crudo usando cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de 0% a 100% de EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butilo 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato como un aceite incoloro (26 mg, 22% rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 4,65 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,58 (dd, 4H, *J* = 6,0, 3,0 Hz), 3,13 (dd, 4H, *J* = 6,0, 3,0 Hz), 1,49 (s, 9H); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, CDCl₃): δ -223,01 (m, IF); ¹³C RMN (75,5 MHz, CDCl₃): δ 154,7, 150,9, 129,4, 129,2, 116,5, 84,3 (82,0), 79,9, 73,0, 68,8 (68,7), 49,3, 44,0, 28,4; HRMS calculado para C₁₈H₂₇FN₂O₅: 339,20785 encontrado 339,20790.

Síntesis de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)-fenilo)clorhidrato de piperazina

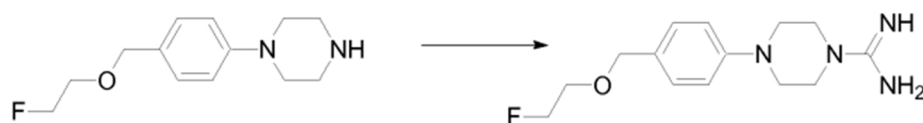
[0182]



[0183] *Terc*-butilo 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (100 mg, 0,29 mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl en dioxano (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se recogió 1-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)-fenilo)clorhidrato de piperazina como un sólido blanco por filtración (74 mg, 91% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,45 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 7,26 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,45 (dd, 4H, *J* = 5,5, 4,9 Hz), 3,22 (m, 4 H); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, CDCl₃): δ -221,40 (m, IF); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO): δ 148,5, 130,7, 128,9, 116,4, 84,0 (82,0), 71,7, 68,7 (68,6), 46,0, 42,2; HRMS calculado para C₁₃H₁₉FN₂O: 239,15542 encontrado 239,15540.

Síntesis de 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0184]



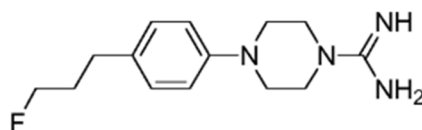
[0185] A una solución de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)-fenilo)clorhidrato de piperazina (50 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (67 µl, 0,38 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 1-*H*-pirazol-1-clorhidrato de carboximidamida (29 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró para producir un aceite crudo, que se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18(2) (10 µ, 250 x 21,2 mm, método de gradiente 15-55% B durante 20 min..., donde B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de ácido fórmico como modificador y A = agua usando 0,1% de ácido fórmico como modificador) con un caudal de 20 mL/min proporcionó 4-(4-((2-fluoroetoxi)metilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (20 mg, 41% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,58 (br s, 4H), 7,211 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 6,96 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 4,61 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,58 (dd, 4H, *J* = 4,2, 3,9 Hz), 3,22 (m, 5H); ¹⁹F RMN (282,4 MHz, DMSO-*d*₆): δ -221,39 (m, IF); ¹³C RMN (75,5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156,1, 149,8, 128,9, 115,4, 84,1 (81,9), 71,8, 68,6 (68,4), 47,5, 44,7; HRMS calculado para C₁₄H₂₁FN₄O: 281,177216 encontrado 281,17720.

Ejemplo de referencia 22

Síntesis de 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

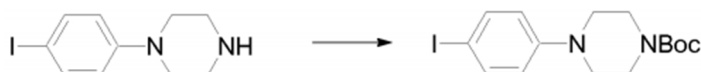
[0186]

5

10 **Síntesis de *tert*-butilo 4-(4-yodofenilo)piperazina-1-carboxilato**

[0187]

15

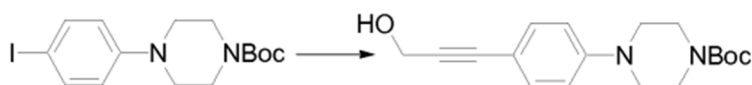


[0188] A una solución de clorhidrato de 4-yodofenilpiperazina (1,0 g, 3,08 mmol) en agua (15 ml) se añadió hidróxido de sodio (246 mg, 6,16 mmol), seguido de dicarbonato de di-*tert*-butilo (740 mg, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger *tert*-butilo 4-(4-yodofenilo)piperazina-1-carboxilato como un sólido de color tostado (1,1 g, 92% de rendimiento), que se lavó con agua (50 ml) y se tomó al siguiente paso sin más purificación. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,68 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,57 (dd, 4H, *J* = 5,2, 5,0 Hz), 3,11 (dd, 4H, *J* = 4,9, 4,9 Hz), 1,49 (s, 9H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 154,9, 151,1, 138,1, 118,8, 82,3, 80,2, 67,3, 49,2, 28,7; HRMS calculado para C₁₅H₂₁IN₂O₅: 389,07205 encontrado 389,07165.

Síntesis de *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxiprop-1-ino)fenilo)piperazina-1-carboxilato

[0189]

30



35

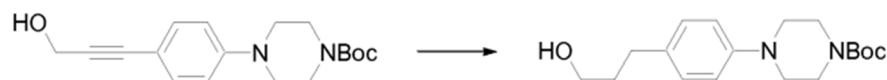
[0190] A una suspensión de *tert*-butilo 4-(4-yodofenilo)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,515 mmol), trifenilfosfina (1,4 mg, 0,005 mmol) y cloruro de paladio (0,5 mg, 0,003 mmol) en DEA (2 ml) se añadió DMF (400 ml) y yoduro de cobre (1 mg, 0,005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía en gel de sílice (método de gradiente de 0% - 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxiprop-1-ino)fenilo)piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo (92 mg, 75% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 6,82 (d, 2H, *J* = 8,9 Hz), 4,48 (d, 2H, *J* = 5,6 Hz), 3,57 (dd, 4H, *J* = 5,5, 4,9 Hz), 3,18 (dd, 4H, *J* = 5,4, 5,0 Hz), 1,87 (t, 1H, *J* = 5,7 Hz), 1,49 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 154,7, 150,9, 132,8, 115,5, 113,1, 85,9, 80,0, 51,7, 48,4, 44,8, 28,4; HRMS calculado para C₁₈H₂₄N₂O₃: 317,18597 encontraron 317,1861.

45

Síntesis de *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxipropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato

[0191]

50



[0192] A una solución de *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxiprop-1-ino)fenilo)piperazina-1-carboxilato (3,2 g, 10,11 mmol) en EtOH (253 ml) se añadió EtOAc (200) y Pd/C (10% mol en carbono, 3,2 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de H₂ atm. durante la noche. Al día siguiente, el catalizador se eliminó de la mezcla de reacción a través de una filtración sobre una capa de celite y el filtrado se concentró para producir un aceite crudo. La purificación del material crudo usando cromatografía sobre gel de sílice (método de gradiente de 0%-100% de EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxipropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato como un sólido de color blanquecino (2,3 g, 71% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,89 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,67 (br t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 3,58 (dd, 4H, *J* = 5,2, 5,1 Hz), 3,09 (dd, 4H, *J* = 5,2, 5,0 Hz), 2,65 (dd, 2H, *J* = 8,0, 7,4 Hz), 1,87 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 154,9, 149,7, 133,9, 129,3, 117,1, 80,1, 62,4, 49,9, 44,1, 34,5, 31,3, 28,6; HRMS calculada para C₁₈H₂₈N₂O₃: 321,21727 encontrado 321,2174.

65

Síntesis de *tert*-butilo 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato

[0193]

5



[0194] A una solución de desoxofluor (152 μ l, 0,69 mmol) en DCM (1,0 ml) a -78°C se añadió *tert*-butilo 4-(4-(3-hidroxipropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,625 mmol) disuelto en DCM (1,0 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 h la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con DCM (2x 5 ml). Todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron hasta obtener un aceite crudo. El material bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de EtOAc al 0%-100% en hexanos) para obtener *tert*-butilo 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (78 mg, 46% de rendimiento estaba en material de partida recuperado). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,12 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,89 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,53 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,38 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,59 (dd, 4H, $J = 5,3, 5,1$ Hz), 3,10 (dd, 4H, $J = 5,2, 5,0$ Hz), 2,68 (dd, 2H, $J = 8,1, 7,2$ Hz), 2,07-1,90 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -220,02 (m, IF); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 154,9, 149,8, 133,2, 129,4, 117,1, 84,5 (82,3), 80,1, 49,9, 43,9, 32,5 (32,2), 30,6 (30,5), 28,65; HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$: 323,212933 encontrado 323,21320.

Síntesis de 1-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina

[0195]

25

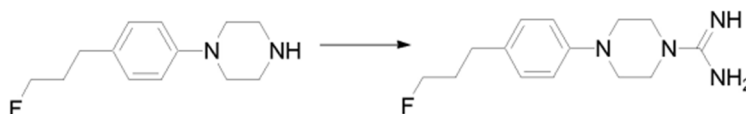


[0196] *Terc*-butilo 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboxilato (78 mg, 0,24 mmol) se disolvió en una solución 4,0M de HCl en dioxano (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se recogió clorhidrato de 1-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina como un sólido blanco mediante filtración (63 mg). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,58 (br s, 2H), 9,38 (br s, 1H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,00 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,49 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,34 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,40 (dd, 4H, $J = 5,5, 4,7$ Hz), 3,22 (br s, 4H), 2,59 (dd, 2H, $J = 8,1, 6,3$ Hz), 1,98-1,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282,4 MHz, CDCl_3): δ -217,98 (m, IF); ^{13}C RMN (75,5 MHz, CDCl_3): δ 147,3, 133,6, 128,9, 116,71, 83,6 (82,5), 46,2, 42,2, 31,5 (31,4), 29,7 (29,6); HRMS calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2$: 223,160503 encontrado 223,16060.

Síntesis de 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida

[0197]

40



45

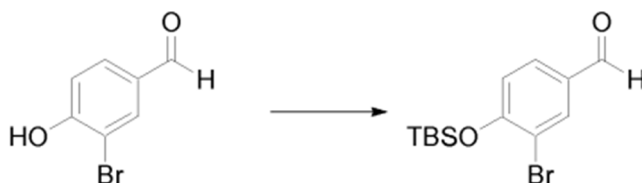
[0198] A una solución de 1-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)clorhidrato de piperazina (50 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (82 μ l, 0,47 mmol) en DMF (1 mL) se añadió clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (36 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 9 h, la mezcla de reacción se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21,2 mm, método de gradiente 15-55% de B durante 40 min., donde B = 90% de ACN en agua usando 0,1% de TFA como modificador y A = agua usando 0,1% de TFA como modificador) con una velocidad de flujo de 20 mL/min proporcionó 4-(4-(3-fluoropropilo)fenilo)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (36 mg, 42% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,53 (br s, 3H), 7,09 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,50 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 4,34 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz), 3,57 (dd, 4H, $J = 5,3, 4,8$ Hz), 3,17 (dd, 4H, $J = 5,2, 4,9$ Hz), 2,58 (dd, 2H, $J = 8,1, 6,4$ Hz), 1,98-1,80 (m, 2H); ^{19}F RMN (282,4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -217,97 (m, IF); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 156,1, 148,5, 132,1, 128,8, 116,2, 83,6 (82,5), 47,8, 44,8, 31,7 (31,6), 29,7 (29,6); HRMS calculado. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4$: 265,18230 encontrado 265,18240.

Ejemplos de referencia 23 y 24

Síntesis de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencilo]-clorhidrato de guanidina y N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencilo]-clorhidrato de guanidina

Parte A - Síntesis de 3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silanilo)-benzaldehído

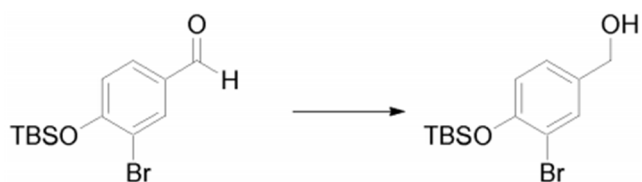
[0199]



[0200] A una solución de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (7,14 g, 35,52 mmol) disuelto en DMF (35,5 ml) se añadió imidazol (5,80 g, 85,24 mmol) y TBDMS-Cl (6,42 g, 42,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y luego se diluyó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un aceite crudo. La purificación usando cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-benzaldehído como un aceite amarillo (5,13 g, 46% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,83 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 1,17 (s, 9H), 0,28 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): 8 189,8, 158,3, 135,5, 131,5, 130,5, 120,2, 116,6, 25,8, 18,6, -4,0.

Parte B - Síntesis de [3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-fenilo]-metanol

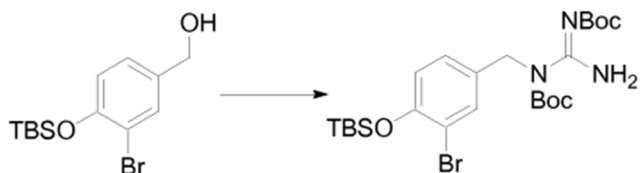
[0201]



[0202] A una solución enfriada (0°C) de 3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-benzaldehído (5,13 g, 16,33 mmol) disuelto en MeOH (16,5 ml) se añadió Na₂BH₄ (0,309 g, 8,17 mmol) en porciones. Una vez que se añadió todo el agente reductor, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de apagarse con agua (15 ml). Se eliminó el MeOH *al vacío* y se añadió DCM (20 ml) a la mezcla de reacción cruda restante. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Mg₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite crudo. La purificación usando cromatografía en gel de sílice proporcionó [3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-fenilo]-metanol como un aceite incoloro (4,22 g, 82% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,55 (m, 1H), 7,17 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 1,05 (s, 9H), 0,26 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 152,4, 135,3, 132,5, 127,3, 120,5, 115,6, 64,6, 26,0, 18,6, -4,0.

Parte C - Síntesis de 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonilo)-[3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-bencilo]-guanidina

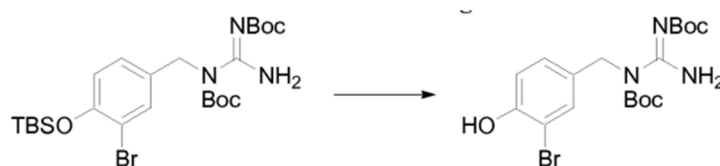
[0203]



[0204] A una solución de [3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-fenilo]-metanol (3,11 g, 9,84 mmol) disuelto en THF (98,4 ml) se añadió PPh₃ (3,87 g, 14,76 mmol), 1,3 bis(*tert*-butoxi-carbonilo)guanidina (3,83 g, 11,81) y DIAD (2,86 ml, 14,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser concentrada *en vacío*. El aceite amarillo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-[3-bromo-4-(*tert*-butilo-dimetilo-silaniloxi)-bencilo]-guanidina (5,14 g, 94% de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,48 (br s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,12 (dd, *J* = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 0,24 (s, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 155,0, 151,8, 133,3, 133,0, 127,7, 120,2, 115,0, 84,6, 46,8, 28,5, 28,1, 26,0, 18,6, -4,0.

Parte D - Síntesis de 1,3-bis(*tert*-butoxicarbonilo)-[3-bromo-4-hidroxibencilo]-guanidina

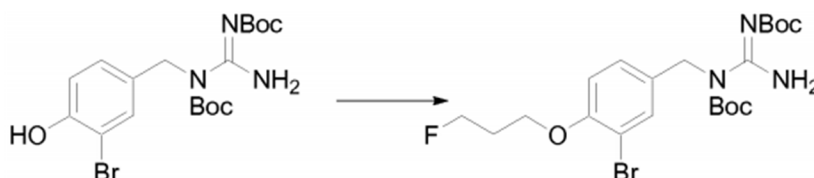
[0205]



[0206] En una solución de AA (5,14 g, 9,22 mmol) disuelto en THF (92,2 ml) se añadió una solución de TBAF (18,56 ml de solución de THF 1 M, 18,46 mmol) gota a gota. Después de completar la adición, la mezcla de reacción continuó agitándose a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un aceite crudo, que se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar un sólido blanco (3,52 g, 88% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,48 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,15 (dd, $J = 3,0$, 9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

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

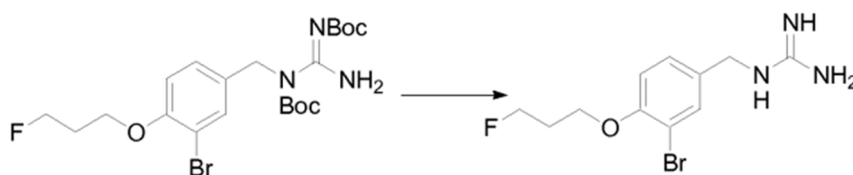
[0207]



[0208] A una solución de fenol (300 mg, 0,677 mmol) disuelto en DMF (7 ml) se añadió 1-bromo-3-fluoro propano (123,16 mg, 0,880 mmol) y K_2CO_3 (140,3 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 C durante 2,5 h antes de enfriar con agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para producir un aceite amarillo. La purificación del material bruto usando cromatografía en gel de sílice proporcionó 1,3-bis(tert-butoxi-carbonilo-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencilo]-guanidina (208,5 mg, 61% de rendimiento). ^1H RMN (CDCl_3 , 600 MHz): δ 9,43 (br s, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 150 MHz): δ 155,0, 154,4, 133,2, 128,1, 113,2, 111,9, 81,4 (80,3), 65,0 (64,9), 46,8, 30,7 (30,5), 28,5, 28,0; ^{19}F RMN (CDCl_3 , 282 MHz): δ -222,68 (m, 1F).

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

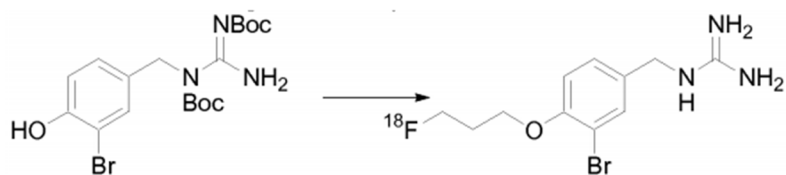
[0209]



[0210] Una solución de 1,3-bis(tert-butoxi-carbonilo-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencilo]-guanidina (250,6 mg, 50 mmol) en 4N HCl en dioxano (6 ml) se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml) y ACN (1 ml) y se liofilizó para proporcionar N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencilo]-clorhidrato de guanidina como un sólido blanco (169,1 mg, 99% de rendimiento). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): δ 8,03 (br t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 4,72 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,15 (t, $J = 6\text{Hz}$, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H).

Parte G - Ejemplo de referencia 24 - Síntesis de N-[3-bromo-4-(3-[18F]fluoropropoxi)-bencilo]-clorhidrato de guanidina

[0211]



[0212] A una solución de fenol (3 mg, 6,77 μmol) disuelto se añadió en acetonitrilo (0,7 ml) 3-[^{18}F]fluoropropilo toluenosulfonato (350uCi) y K_2CO_3 (1,40mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 45 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó en una corriente de nitrógeno caliente a vacío parcial. Se añadió 4 N HCl en dioxano (1,0 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) depositada en un cartucho de fase inversa (C-18). Las sales se eliminaron lavando la columna con agua destilada, y el compuesto se eluyó con acetonitrilo puro (2,0 ml). Una parte alícuota se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar una muestra ca. 10 mCi de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencilo]-clorhidrato de guanidina pura.

Ejemplo 25 - Preparación de los animales

[0213] Se utilizaron ratas macho Sprague Dawley (300-500 g, Taconic), conejos de Nueva Zelanda machos (3-4 kg, Covance) y primates no humanos de sexo masculino (NHP, monos cynomolgus 2-4 kg) en este estudio en concordancia con nuestro Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales. En biodistribución de tejidos y estudios de imagen, las ratas se anestesiaron con pentobarbital de sodio (50 mg/kg, i.p.) y la vena femoral izquierda se canuló con tubos de PE50 para inyección de drogas. Los conejos se sedaron previamente con acepromacina (0,75 mg/kg im) y luego se anestesiaron con ketamina (40 mg/kg, i.m.) y xilacina (8 mg/kg, i.m.). La vena marginal del oído se canuló para inyección de drogas. Los NHP se anestesiaron con acepromacina (0,3 mg/kg, i.m.) y ketamina (10 mg/kg, i.m.), se intubaron por vía oral y se mantuvieron con isoflurano (0,4-1,5%). La vena safena en las piernas fue canulada para inyección de drogas. Se administraron dosis adicionales de anestésicos según sea necesario.

Biodistribución de tejidos en ratas y conejos

[0214] Después de la anestesia y la canalización venosa, cada animal recibió una inyección en bolo de agente marcado con ^{18}F a través del catéter venoso. Las ratas y los conejos se sacrificaron después de la inyección y se recogieron muestras de sangre, corazón, pulmón, hígado, bazo, riñón, fémur y músculo. Todas las muestras fueron pesadas y contadas para determinar su radiactividad (Wallac Wizard 1480, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT). La cantidad neta de actividad administrada en cada animal se calculó restando las actividades residuales en la jeringa y el catéter venoso. La absorción de tejido de cada agente se determinó como % de dosis inyectada por gramo de tejido (% ID/g).

Imagen de PET cardíaca en animales

[0215] La imagen de PET cardíaca se realizó en ratas, conejos y NHP anestesiados. Cada animal fue anestesiado y se estableció un catéter venoso para la inyección del agente de imagen. Luego, el animal se colocó en una cámara microPET (Focus220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN) para imágenes cardíacas. El agente marcado se inyectó por vía intravenosa y se tomaron imágenes de los animales hasta 120 minutos.

Reconstrucción y análisis de imagen

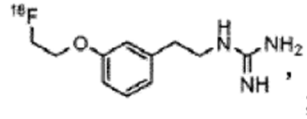
[0216] Después de la adquisición, las imágenes se reconstruyeron en una matriz de 256×256 píxeles con 95 cortes transversales utilizando el algoritmo de proyección reversa filtrada y corrección de descomposición (microPET Manager y ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN) El tamaño de píxel era de 0,47 mm y el grosor del corte era de 0,80 mm. Las imágenes se reorientaron con respecto al eje cardíaco y luego se generaron marcos de imágenes cardíacas tomográficas en serie para cada período de 10 minutos, de 5 a 125 minutos.

[0217] Las Figuras 1 y 2 representan las imágenes derivadas del escaneo cardíaco utilizando los compuestos de referencia.

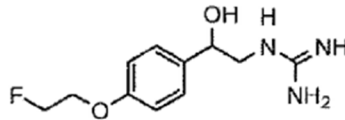
REIVINDICACIONES

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

a)

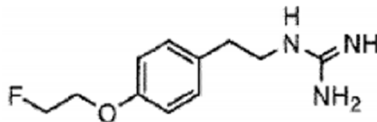


b) sal de hidrocloreto del siguiente compuesto



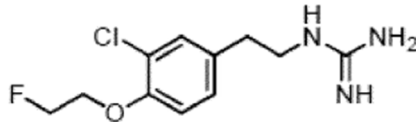
de la estructura de 1-(2-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio;

c) sal de clorhidrato del siguiente compuesto



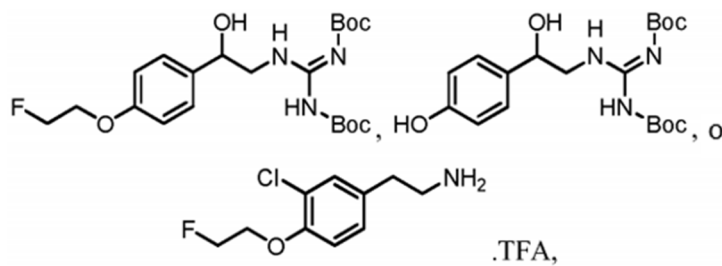
de la estructura 1-(4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)fenilo)cloruro de guanidinio; o

d) sal de trifluoroacetato del siguiente compuesto



de la estructura 3-cloro-4-(2-[¹⁸F]fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio;
en donde F es ¹⁸F;

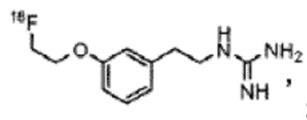
o
un compuesto que tiene la estructura:



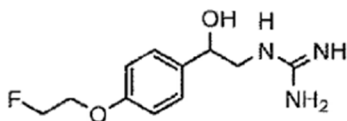
opcionalmente, cuando está presente, F es ¹⁸F.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

a)

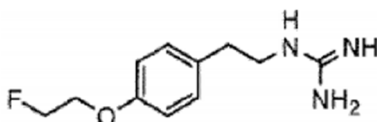


b) sal de hidrocloreto del siguiente compuesto



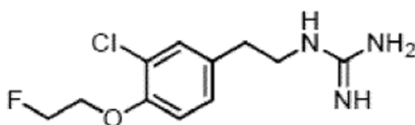
de la estructura de 1-(2-(4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio;

c) sal de clorhidrato del siguiente compuesto



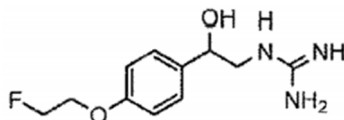
de la estructura 1-(4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenetilo)cloruro de guanidinio; o

d) sal de trifluoroacetato del siguiente compuesto



de la estructura 3-cloro-4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio;
en donde F es ^{18}F ;

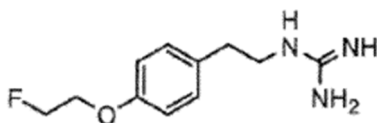
3. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde dicho compuesto es una sal de hidrocloreto del siguiente compuesto



de la estructura 1-(2-(4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenilo)-2-hidroxietilo)cloruro de guanidinio; en donde F es ^{18}F .

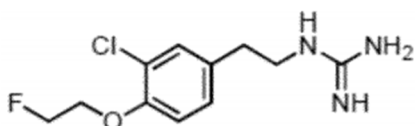
4. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 seleccionado de:

a) Clorhidrato de sal del siguiente compuesto



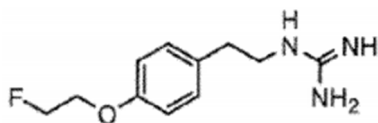
de la estructura 1-(4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenetilo)cloruro de guanidinio; o

b) sal de trifluoroacetato del siguiente compuesto



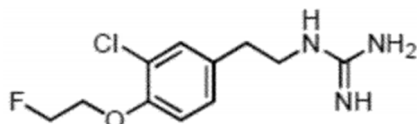
de la estructura 3-cloro-4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio;
en donde F es ^{18}F .

5. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 en donde dicho compuesto es una sal de hidrocloreto del siguiente compuesto:



de la estructura 1-(4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)fenetilo)cloruro de guanidinio;
en donde F es ^{18}F .

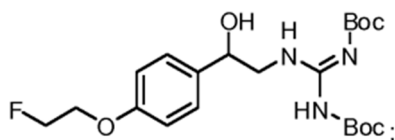
6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4 en donde dicho compuesto es una sal de trifluoroacetato del siguiente compuesto:



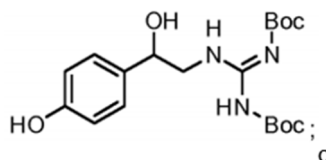
de la estructura 3-Cloro-4-(2-[^{18}F]fluoroetoxi)trifluoroacetato de fenetilguanidinio;
en donde es ^{18}F .

7. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:

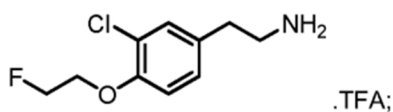
(a)



(b)



(c)



opcionalmente, cuando está presente, F es ^{18}F .

8. Un método de obtención de imágenes de la intervención cardíaca que comprende los pasos de: administrar una cantidad efectiva del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 a un paciente; detectar radiación emitida por dicho compuesto; y formando una imagen a partir de eso.

9. Una composición para formación de imágenes que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 y uno o más excipientes.

FIG. 1

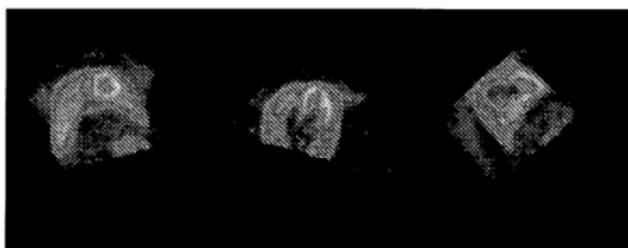


Figura 1: Imágenes cardíacas representativas de eje corto y largo con RP1190-18 en un primate no humano. Estas imágenes fueron adquiridas durante 40-60 min después de inyección y corregidas por decaimiento. El miocardio fue definido con actividad relativamente alta en el pulmón.

FIG. 2

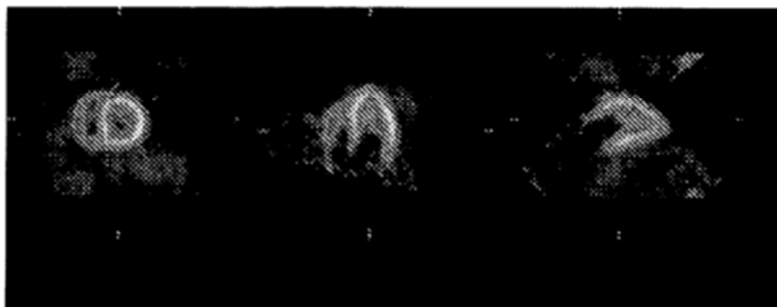


Figura 2: Imágenes cardíacas representativas de eje corto y largo con RP1195-18 en un primate no humano. Estas imágenes fueron adquiridas durante 40-60 min después de inyección y corregidas por decaimiento. El miocardio fue definido claramente con mínima interferencia de fondo de pulmón e hígado.