



CSA



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA A EFSE NACIONAL

09-76173

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO LIGANDOS PARA TOMAR IMÁGENES DE INERVACIÓN CARDIACA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.

DOMICILIO NORTH BILLERICA, MA, US

74. APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C.

PETITORIO

AS: 110.889


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-076173- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 17:12:51

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 122

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.**Dirección: 331 Treble Cove Road, North Billerica,
MA 01862, USNacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)Nombre: Ajay PUROHIT, Thomas D. HARRIS, Heike S. RADEKE, Simon P. ROBINSON,
Ming YU, David S. CASEBIER.**Dirección:** Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862,
US; 56 Zion Hill Road, Salem, NH 03079, US; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble
Cove Road, Billerica, MA 01862, US; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove
Road, Billerica, MA 01862, US; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road,
Billerica, MA 01862, US; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica,
MA 01862, US (Respectivamente).**Nacionalidad o Domicilio:** Estados Unidos de América.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/088500Fecha 21-12-2007Publicación Internacional No. WO 2008/083056 A3Fecha 10-07-20086 Título (54): LIGANDOS PARA TOMAR IMÁGENES DE INERVACIÓN CARDIACA

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

US

26-12-2006

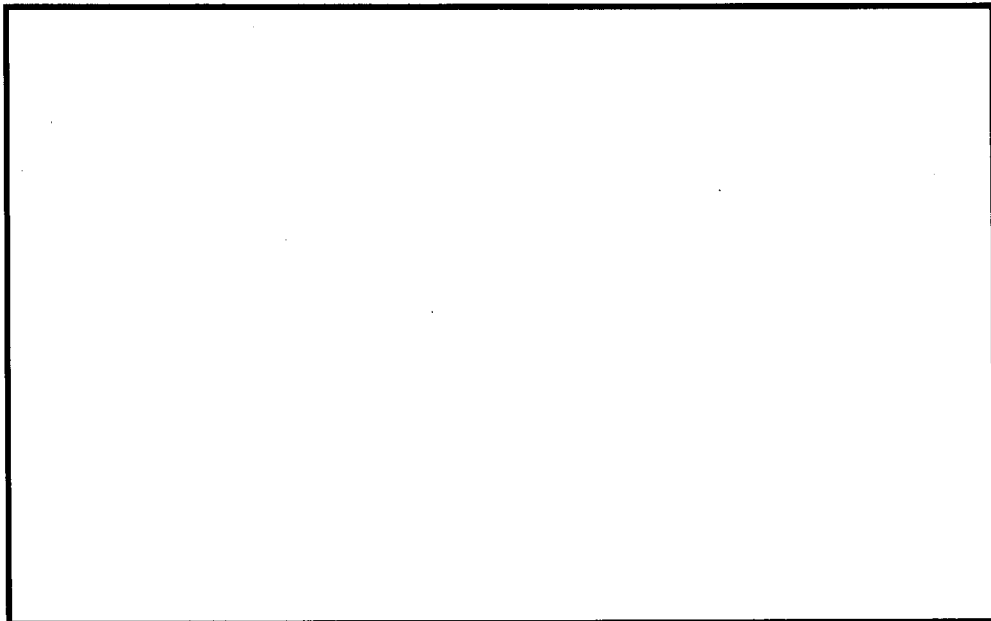
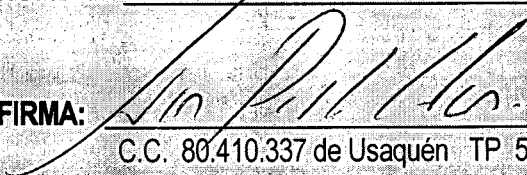
60/877,211

9 Comprobante de pago No. 09-39.215; 09-34.226Fecha 22-07-2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

PI02-F06 (2008-06-09)

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 540.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de Reivindicaciones adicionales \$ 250.000 (10*\$25.000)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:**12** Solicito la concesión de la patente,NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

110 889 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 39,215
FECHA : MAYO 28 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-076173- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 17:12:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	114276820	27/05/2009	34,266,840.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 34,226
FECHA : MAYO 11 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-076173- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 17:12:51

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	104946096	11/05/2009	10,897,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 250,000.00

SON: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 July 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/083056 A3

(51) International Patent Classification:
C07C 279/04 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/088500

(22) International Filing Date:
21 December 2007 (21.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/877,211 26 December 2006 (26.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): LAN-
THEUS MEDICAL IMAGING, INC. [US/US]; 331 Tre-
ble Cove Road, North Billerica, MA 01862 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): PUROHIT, Ajay
[IN/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove
Road, Billerica, MA 01862 (US). HARRIS, Thomas,
D. [US/US]; 56 Zion Hill Road, Salem, NH 03079 (US).
RADEKE, Heike, S. [DE/US]; Bristol-Myers Squibb
Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862
(US). ROBINSON, Simon, P. [GB/US]; Bristol-Myers
Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA
01862 (US). YU, Ming [CA/US]; Bristol-Myers Squibb
Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862
(US). CASEBIER, David S. [US/US]; Bristol-Myers
Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA
01862 (US).

(74) Agents: GATES, Edward, R. et al.; Wolf, Greenfield &
Sacks, P.C., 600 Atlantic Avenue, Boston, MA 02210-2206
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
30 April 2009

(54) Title: LIGANDS FOR IMAGING CARDIAC INNERVATION

(57) Abstract: Novel compounds that find use as imaging agents within nuclear medicine applications (PET imaging) for imaging of cardiac innervation are disclosed. These PET based radiotracers may exhibit increased stability, decreased NE release (thereby reducing side effects), improved quantitative data, and/or high affinity for VMAT over prior radiotracers. Methods of using the compounds to image cardiac innervation are also provided. In some instances the compounds are developed by derivatizing certain compounds with F in a variety of positions: aryl, alkyl, a keto, benzylic, beta-alkylethers, gamma-propylalkylethers and beta-propylalkylethers. Alternatively or additionally, a methyl group is added to the amine, and/or the catechol functionality is either eliminated or masked as a way of making these compounds more stable.

WO 2008/083056 A3

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de julio de 2008 (10.07.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/083056 A3(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 279/04 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2007/088500

(22) Fecha de Presentación Internacional:
21 de Diciembre de 2007 (21.12.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad:
60/877,211 26 de Diciembre de 2006 (26.12.2006) US(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): **LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.** fUS/USI; 331 Treble Cove Road, North Billerica, MA 01862 (US).

(72) Inventores, e

(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): **PUROHIT, Ajay** [IN/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862 (US). **HARRIS, Thomas, D.** [US/US]; 56 Zion Hill Road, Salem, NH 03079 (US). **RADEKE, Heike, S.** [DE/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862 (US). **ROBINSON, Simon, P.** [GB/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862 (US). **YU, Ming** [CA/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862 (US). **CASEBIER, David S.** [US/US]; Bristol-Myers Squibb Company, 331 Treble Cove Road, Billerica, MA 01862 (US).(74) Agente: **GATES, Edward, R.** et al.; Wolf, Greenfield & Sacks, P.C., 600 Atlantic Avenue, Boston, MA 02210-2206 (US).

(81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

raciones bajo la Regla 4.17:

- en lo que respecta al derecho del solicitante de solicitar y de que se le otorgue una patente, (Regla 4.17(ii))
- en lo que respecta al derecho del solicitante de reivindicar la prioridad de la primera solicitud (Regla 4.17(iii))

Publicado:

- con informe internacional de búsqueda
- antes del vencimiento del tiempo límite para modificar las reivindicaciones y para volverse a publicar en el caso de recibo de modificaciones.

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:

30 de Abril de 2009

(54) Título: LIGANDOS PARA TOMAR IMÁGENES DE INERVACIÓN CARDIACA

(57) Extracto: Se divulgan compuestos novedosos que encuentran uso como agentes de generación de imágenes en aplicaciones de medicina nuclear (generación de imágenes PET) para tomas de imágenes de inervación cardiaca. Estos radiotrazadores PET pueden exhibir una creciente estabilidad, menor liberación de NE (reduciendo en esa forma los efectos colaterales), datos cuantitativos mejorados, y/o alta afinidad para VMAT sobre los radiotrazadores del arte previo. Se proveen así mismo métodos de utilizar los compuestos para tomar imágenes de inervación cardiaca. En algunos casos los compuestos se desarrollan derivando ciertos compuestos con F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, α ceto, bencilo, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres. Alternativa o adicionalmente, se agrega un grupo metilo a la amina, y/o la funcionalidad catecol se elimina o se enmascara como una forma de hacer estos compuestos más estables.

WO 2008/083056 A3

LIGANDOS PARA TOMAR IMÁGENES DE INERVACIÓN CARDIACA

CAMPO DE LA INVENCION

[001] Se divulgan novedosos compuestos que se emplean como agentes para generación de imágenes en aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, imágenes PET e imágenes SPECT). Se proveen así mismo métodos de usar los compuestos para tomar imágenes de inervación cardiaca.

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

[002] La insuficiencia cardiaca (HF – *heart failure*) es un trastorno que afecta cada año a más y más personas. Este trastorno se define como la fase final común de muchas enfermedades cardíacas frecuentes (por ejemplo, infarto del miocardio, sobrecarga de presión, sobrecarga de volumen, miocarditis vírica, cardiomiopatía tóxica), y se caracteriza por una progresión inexorable. La lesión miocárdica resultante de tales episodios, junto con la activación neurohormonal y la de citocinas, es sospechosa de las causas del remodelamiento de las cavidades cardíacas, una fase inicial de la HF. El diagnóstico temprano de la HF es difícil porque el proceso de remodelamiento precede al desarrollo de síntomas en meses o incluso años. Los exámenes diagnósticos corrientes (por ejemplo ecocardiograma bidimensional asociado con estudios de flujo Doppler) únicamente revelan cambios en el corazón en las fases tardías de la enfermedad. A la fecha, no existe cura para la HF. El diagnóstico temprano es un factor clave en la obtención de un buen pronóstico y en el manejo de esta enfermedad.

[003] Un agente de generación de imágenes que identifique pacientes en HF temprana posibilitaría un tratamiento inmediato y mejoras del estilo de vida para aquellas personas que viven con esta enfermedad. En el pasado, los científicos han investigado una variedad de marcadores biológicos hallados en la HF para desarrollar métodos para la detección de

fases tempranas de HF. Se descubrió que el sistema nervioso simpático cardíaco (CSNS - *cardiac sympathetic nervous system*), que constituye parte del sistema nervioso autónomo, es uno de los marcadores biológicos de interés.

[004] El sistema nervioso autónomo, que juega un papel crucial en regular la función cardíaca, se compone del CSNS y el sistema nervioso parasimpático cardíaco (CPNS - *cardiac parasympathetic nervous system*). En las dos ramas de las inervaciones cardíacas autónomas, el CSNS y el CPNS, neuronas simpáticas post-ganglionares se comunican entre sí mediante el neurotransmisor norepinefrina (NE). Estas ramas funcionan en oposición finamente sintonizada una con otra en el corazón. Por consiguiente, un estímulo al sistema nervioso simpático ocasiona una contractilidad, aceleración del ritmo cardíaco y conducción incrementada, lo cual es mediado por la acción de la NE sobre los adrenoreceptores β_1 post-sinápticos. Por otro lado, la estimulación de los nervios parasimpáticos lleva a una disminución en el ritmo cardíaco y la conducción. Esto es mediado por la acción de la acetilcolina sobre los receptores de acetilcolina muscarínicos M_2 post-sinápticos.

[005] La NE es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas post-ganglionares. La NE se almacena en vesículas en las neuronas y se libera por exocitosis mediada por Ca^{+2} en la hendidura sináptica, luego de la despolarización nerviosa. La mayoría de la norepinefrina liberada es devuelta a la neurona por el transportador de norepinefrina (NET - *norepinephrine transporter*; también conocido como mecanismo de "Absorción-1") y reempacada en vesículas de almacenamiento por el transportador de monoamina vesicular (VMAT - *vesicular monoamine transporter*). La cantidad restante de NE en la hendidura sináptica se une a los adrenoreceptores β_1 post-sinápticos controlando la contractilidad cardíaca, la aceleración del ritmo cardíaco y la conducción cardíaca. Generalmente las concentraciones de NE en el tejido del corazón normal se consideran

marcadores confiables de la densidad de los nervios simpáticos regionales, los cuales se encuentran distribuidos uniformemente en todo el corazón.

[006] Las anomalías en la innervación cardíaca han sido implicadas en la patofisiología de muchas cardiopatías, incluyendo muerte cardíaca súbita, insuficiencia cardíaca congestiva, neuropatía autónoma diabética, isquemia del miocardio y arritmias cardíacas. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por un estado hiperadrenérgico por el cual ocurren niveles sistémicos crecientes de NE y rebosamiento local incrementado de catecolaminas. Se ha documentado que hay una reducción en la densidad de absorción-1 cardíaca o función en muestras de tejido tanto de pacientes humanos como de modelos animales, que puede ser la razón de la cantidad aumentada de NE sistémica, observada en tejido del miocardio. Por consiguiente, es altamente deseable el desarrollo de métodos para evaluar cambios fisiológicos de la absorción-1 de NE en el miocardio.

[007] Como se divulga en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 20060127309 (incorporada en esta especificación por referencia en su totalidad), la generación de imágenes con radionúclidos médicos (por ejemplo, Medicina Nuclear) es un componente clave de la práctica médica moderna. Esta metodología implica la administración, típicamente mediante inyección, de cantidades trazadoras de una sustancia radioactiva (por ejemplo, agentes radiotrazadores, agentes radioterapéuticos y agentes radiofarmacéuticos), los cuales se localizan posteriormente en el cuerpo en una manera dependiente de la función fisiológica del órgano o sistema de tejido que se está estudiando. Las emisiones del radiotrazador, muy comúnmente fotones gamma, se procesan gráficamente con un detector fuera del cuerpo, creando un mapa de la distribución del radiotrazador en el cuerpo. Cuando se interpretan por un médico debidamente entrenado, estas imágenes suministran información de gran valor en el diagnóstico clínico y el tratamiento de una enfermedad. Aplicaciones típicas de esta tecnología incluyen la detección de arteriopatía

coronaria (por ejemplo, exploración con talio) y la detección de compromiso canceroso de los huesos (por ejemplo, exploración ósea). La abrumadora mayoría de generación de imágenes con radionúclidos clínicos se lleva a cabo usando radiotrazadores emisores gamma y detectores conocidos como "cámaras gamma."

[008] Recientes avances en la generación diagnóstica de imágenes, tales como imagen por resonancia magnética (MRI - *magnetic resonance imaging*), tomografía computarizada (CT - *computerized tomography*), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT - *single photon emission computerized tomography*), y tomografía por emisión de positrones (PET - *positron emission tomography*) han producido un impacto significativo en cardiología, neurología, oncología y radiología. Aunque estos métodos diagnósticos emplean diferentes técnicas y proporcionan diferentes tipos de información anatómica y funcional, a menudo esta información es complementaria en el proceso diagnóstico. En términos generales, la PET emplea agentes de generación de imágenes marcados con emisores de positrones tales como ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , ^{75}Br , ^{76}Br y ^{124}I . La SPECT utiliza agentes de generación de imágenes marcados con emisores de fotón único tales como ^{201}Tl , ^{99}Tc , ^{123}I , y ^{131}I .

[009] Se han usado igualmente compuestos a base de glucosa y aminoácido como agentes de generación de imágenes. Los compuestos a base de aminoácido son más útiles en analizar células neoplásicas, debido a su más rápida absorción e incorporación en la síntesis de proteínas. De los compuestos a base de aminoácido, se han empleado exitosamente compuestos con contenido de ^{11}C - y ^{18}F . Aminoácidos radiomarcados con contenido de ^{11}C , apropiados para la generación de imágenes, incluyen por ejemplo, L-[1- ^{11}C]leucina, L-[1- ^{11}C]tirosina, L-[metil- ^{11}C]metionina y L-[1- ^{11}C]metionina.

[010] Las exploraciones PET involucran la detección de rayos gamma

en la forma de fotones de aniquilación de isótopos radioactivos que emiten positrones de vida corta incluyendo, sin limitación, ^{18}F con una semivida de aproximadamente 110 minutos, ^{11}C con una semivida de aproximadamente 20 minutos, ^{13}N con una semivida de aproximadamente 10 minutos y ^{15}O con una semivida de aproximadamente 2 minutos, empleando el método de coincidencia. Para estudios de toma de imágenes PET de la inervación simpática cardíaca, se emplean frecuentemente compuestos marcados con carbono-11 (^{11}C) tales como [^{11}C]meta-hidroxiefedrina (HED - *hidroxiephedrine*) en los principales centros PET, que cuentan con ciclotrones dentro de la organización y equipos de radioquímica. Recientemente el mercado de la medicina nuclear ha presenciado un aumento sustancial en centros independientes de generación de imágenes PET que no cuentan con ciclotrones. Estos equipos tipo satélite utilizan típicamente 2- ^{18}F fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG - *deoxi-D-glucose*) para toma de imágenes PET de tumores cancerosos.

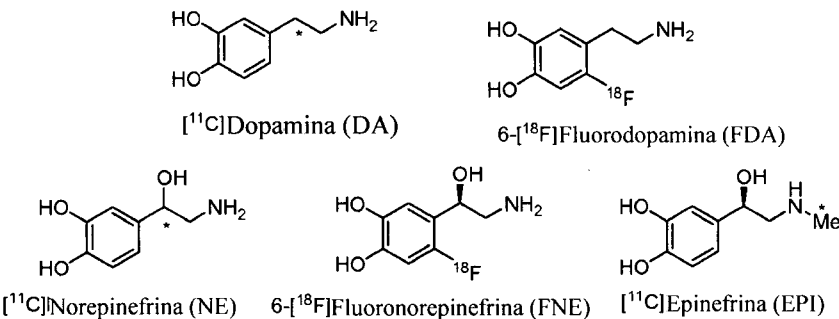
[011] SPECT, por otro lado, utiliza isótopos de más larga vida, incluyendo, sin limitación, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con una semivida de aproximadamente 6 horas y ^{201}Tl con una semivida de aproximadamente 74 horas. Sin embargo, la resolución en los actuales sistemas SPECT es más baja que la actualmente disponible en sistemas PET.

[012] Se han desarrollado radiotrazadores que focalizan cada rama de inervación autónoma cardíaca. Sin embargo, el número de trazadores desarrollados para las neuronas simpáticas es muchísimo mayor que el de los desarrollados para las neuronas parasimpáticas. Existen dos razones para esto. En primer lugar, el NET es no selectivo y transportará fácilmente análogos estructurales de NE en las varicosidades simpáticas. Por otra parte, el transportador de absorción de colina es altamente selectivo. En segundo, existe una densa población de los nervios simpáticos en la pared ventricular izquierda, comparada con las neuronas parasimpáticas halladas en las paredes delgadas de las aurículas y nódulos de conducción. En

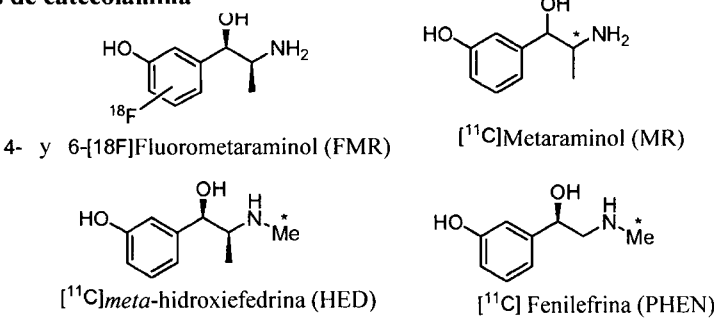
consecuencia esto ha hecho más fácil generar imágenes de las neuronas simpáticas. Las siguientes estructuras son ejemplos de catecolaminas radiomarcadas y análogos de catecolamina, y guanidinas empleadas para estudiar neuronas simpáticas cardíacas.

Catecolaminas radiomarcadas y análogos de catecolamina, y guanidinas empleadas para estudiar neuronas simpáticas cardíacas

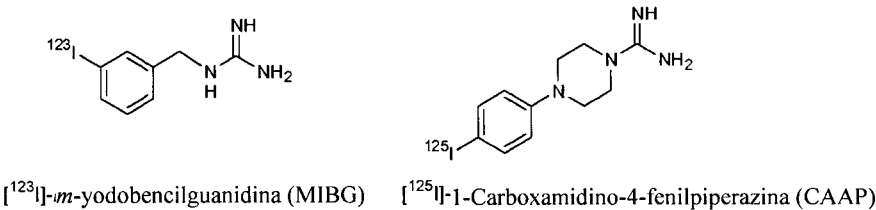
Catecolaminas



Análogos de catecolamina



Guanidinas



[013] La [¹¹C]dopamina ([¹¹C]DA) y la 6-[¹⁸F]fluorodopamina (6-[¹⁸F]FDA) se han empleado para examinar por imágenes perros y babuinos respectivamente. La 6-[¹⁸F]FDA mostró una absorción y depuración rápidas, y excelentes imágenes del corazón. La [¹¹C]norepinefrina ([¹¹C]NE) se ha utilizado para obtener imágenes planas del corazón canino y visualizado claramente el miocardio ventricular izquierdo en un macaco

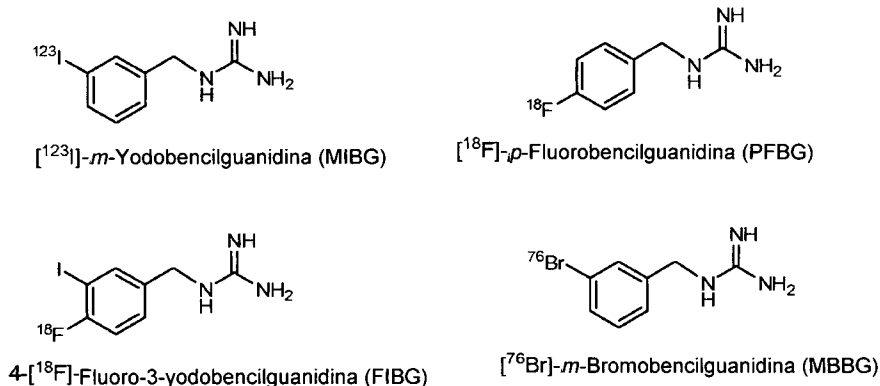
cinomolgo. La 6-[¹⁸F]fluoronorepinefrina (6-[¹⁸F]FNE) se ha usado así mismo para estudiar con imágenes el corazón del babuino y mostró absorción y retención elevadas. La cinética miocárdica de la [¹¹C]epinefrina ([¹¹C]EPI) se ha estudiado extensivamente y se maneja en una manera similar a la NE y se ha empleado para evaluar cambios neuronales en pacientes con trasplante cardíaco.

[014] Los análogos de catecolamina como 1*R*,2*S*-6-[¹⁸F]-fluorometaraminol (6-[¹⁸F] FMR), [¹¹C]hidroxiefedrina ([¹¹C]HED) y [¹¹C]fenilefrina ([¹¹C]PHEN) se han utilizado igualmente en forma muy efectiva para estudiar el sistema nervioso simpático. La [¹²³I]-*Meta*-yodobencilguanidina (MIBG) es otro análogo de catecolamina ampliamente estudiado que muestra absorción neuronal, así como absorción por los miocitos cardíacos, cuando se estudian fibras nerviosas simpáticas del corazón. Estudios con MIBG permiten a los médicos mapear la distribución regional de fibras nerviosas en el corazón, usando equipos de generación de imágenes, como los que se hallan en clínicas de medicina nuclear. La MIBG se usa así mismo para generación de imágenes diagnósticas y radioterapia de tumores adrenérgicos, tales como neuroblastoma y feocromocitoma. La [¹²³I]MIBG se ha empleado para delinear el daño nervioso mientras que la [¹¹C]HED se ha utilizado para demostrar anomalías neuronales en un número de enfermedades cardíacas, incluidos corazones transplantados, cardiomiopatía, infarto agudo del miocardio y neuropatía diabética cardíaca. Sin embargo, la MIBG es un trazador SPECT y, en consecuencia, no proporciona una información cuantitativa.

[015] Finalmente, la [¹²⁵I]-CAAP fue la primera 1-carboxamidino-4-fenil-piperazina ¹²⁵I-radiomarcada. Estudios comparativos de [¹²⁵I]-CAAP con [¹²⁵I]-MIBG en estudios de distribución tisular 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 la guanidina en ambos sustratos. La absorción-1 del NET es un posible modo de acción. Por consiguiente se desarrollaron varios radiotrazadores emisores de positrones, como se muestra a continuación.

MIBG y Análogos Emisores de Positrones



[016] De los tres trazadores PET de bencilguanidina desarrollados sólo uno, la 4-[¹⁸F]fluoro-3-yodobencilguanidina ([¹⁸F]FIBG) demostró una absorción y comportamiento similares a la MIBG *in vivo*.

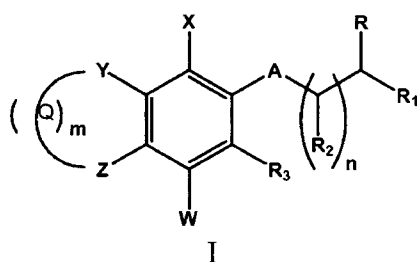
[017] Todos los trazadores mencionados anteriormente brindan información valiosa, pero tienen sus limitaciones. Éstas incluyen inestabilidad metabólica (NE, FNE, DA, FDA, PHEN, EPI y CAAP) o liberación de norepinefrina farmacológicamente activa (FMR). La MIBG presenta también sus desventajas. Tiene absorción extraneuronal considerable, mediada por la difusión pasiva y por el mecanismo de absorción-2 (transporte de membrana). Y, siendo un agente SPECT, como CAAP, la MIBG no proporciona información cuantitativa y tiene otras limitaciones asociadas. En consecuencia, existe una necesidad de trazadores que exhiban las siguientes características:

- a) estabilidad,
- b) no ocasionen liberación de NE (reduciendo en esa forma los efectos colaterales),
- c) brinden información cuantitativa, y/o
- d) posean alta afinidad para VMAT.

SUMARIO DE LA INVENCION

[018] La presente invención ofrece compuestos novedosos que tienen uso como agentes de generación de imágenes en aplicaciones de medicina nuclear (por ejemplo, generación de imágenes PET y generación de imágenes SPECT). Se proveen así mismo métodos de utilizar los compuestos para tomar imágenes de inervación cardíaca. En algunas incorporaciones de la presente invención, los radiotrazadores PET exhiben una estabilidad incrementada, una menor liberación de NE (reduciendo en esa forma los efectos colaterales), una información cuantitativa mejorada, y/o afinidad elevada para VMAT. En ciertas incorporaciones, estos trazadores se basan en compuestos que se derivan con ^{18}F en una variedad de posiciones: aril, alquil, α ceto, bencil, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras más adelante. En incorporaciones alternativas, un grupo metilo α se añade a la amina, y/o la funcionalidad catecol se elimina o se enmascara como una forma de hacer estas moléculas más estables.

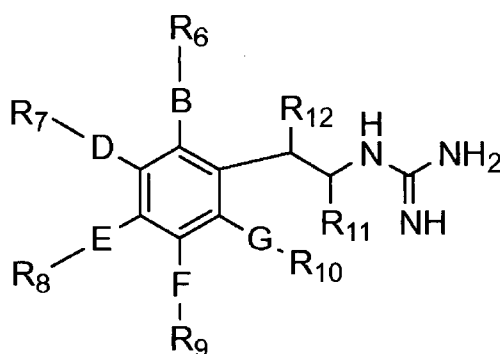
[019] Una incorporación de la presente invención provee radiotrazadores PET como se ilustra en la Estructura General I:



en donde $m = 0, 1, \text{ o } 2$; $n = 0, 1, 2$, y A es O o está ausente. R, R_1 , R_2 , y R_3 se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, heteroarilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_4$, CO_2R_4 , $\text{N}(\text{R}_4)_2$, CN, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHR}_5$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_5$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_5$, NHNHR_5 , SO_2OR_5 , y la fracción de imagen 1m. Q consta de grupos puente que pueden estar presentes entre Y y Z, y a R_2 . Los grupos puente Q pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por CH_2 , CH, CR_5 , N, NH, NR_5 ,

O y S en una combinación tal para crear una estructura químicamente estable. Los radicales W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR₄, N R₄, F, Cl, Br, I, Im, arilo, y heteroarilo. R₄ y R₅ pueden ser radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa, los radicales alquilo, arilo o heteroarilo pueden sustituirse con varios grupos funcionales como se describen más adelante.

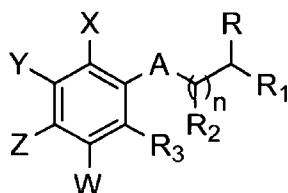
[020] En ciertas incorporaciones, la presente invención provee un radiotrazador PET que tiene la siguiente Estructura II:



II

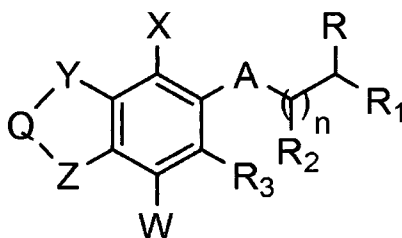
en donde los grupos conectores B, D, E, F, y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquil(C₁ - C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, ariloxi, alcoxialquilo, tioalquilo, y heterociclilo. R₆ a R₁₂ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, y la fracción de imagen Im. R₄ y R₅ pueden ser radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo. Y, Im se selecciona del grupo conformado por ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, ¹¹¹In, y ⁹⁰Y.

[021] En ciertas incorporaciones, la presente invención provee un compuesto radiotrazador PET que tiene la siguiente Estructura Alpha:



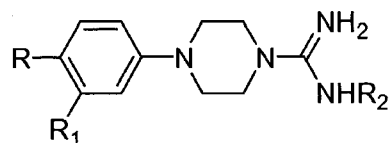
en donde $n = 0, 1, 2, 3$ y A es O o está ausente. R, R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , alquil(C_1 - C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C(=NR_5)NHR_6)$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$,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

[022] Además, en una incorporación adicional, la invención provee así mismo un compuesto radiotrazador PET que tiene la Estructura Beta:



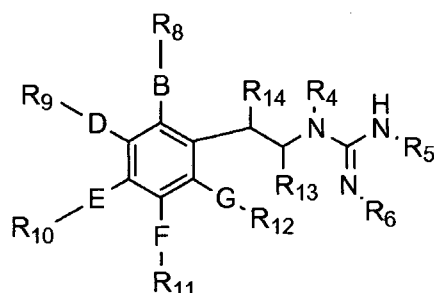
en donde $n = 0, 1, 2, 3$ y A = O o está ausente. R, R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , alquil(C_1 - C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NR_4)OR_5$, $NR_4(C(=NR_5)NHR_6)$, $C(=NR_4)NHR_5$, $C(=O)NHR_4$, $NR_4C(=O)NR_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 , e Im. Los radicales W y X pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , $N(R_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im, arilo, y heteroarilo. Y y Z pueden seleccionarse del grupo conformado por CH, CH_2 , O, N, NR_7 , y $CH=CH$. El grupo puente Q está ausente o se selecciona del grupo conformado por CH, CR_4 , CH_2 , N, NR_4 , NH, S, y O, R_4 , R_5 , y R_6 son radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo.

[023] En ciertas incorporaciones, la presente invención provee un compuesto radiotrazador PET que tiene la siguiente Estructura Chi:



en donde R a R₂ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. Im es una fracción de imagen y se selecciona del grupo conformado por ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, y ¹³¹I. R₃ puede ser un radical H, alquilo, arilo o heteroarilo.

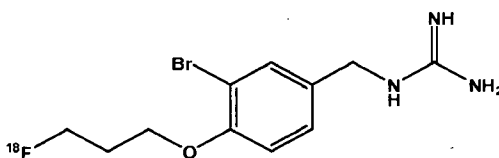
[024] En ciertas incorporaciones, la presente invención provee un compuesto radiotrazador PET que tiene la siguiente Estructura Delta:



en donde los grupos conectores B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquil(C₁ - C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, y alcoxialquilo. R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi, y ariyloxi. La fracción de imagen, Im, puede seleccionarse del grupo conformado por ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, y ¹¹¹In.

[025] Una incorporación preferida describe el compuesto radiotrazador PET clorhidrato de N-[3-bromo-4-(3-[¹⁸F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina,

como se ilustra en la siguiente Estructura Epsilon:



[026] Una incorporación adicional describe un método de utilizar un método de tomar imágenes de inervación cardíaca, método que comprende los pasos de: administrar a un paciente una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos divulgados más arriba; detectar la radiación gamma emitida por el citado compuesto; y formar una imagen de ella.

[027] La presente invención se dirige a estos, así como a otros importantes objetivos, descritos más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[028] Figura 1 es una primera serie de imágenes cardíacas representativas de eje corto y largo en un primate no humano, de acuerdo con una incorporación de la invención.

[029] Figura 2 es una segunda serie de imágenes cardíacas de eje corto y largo en un primate no humano, de acuerdo con una incorporación adicional de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS INCORPORACIONES

Definiciones

[030] A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo inferior", como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto de cadena recta como ramificada que contienen 1 a 8 carbonos, y el término "alquil" y "alc", como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos tanto de cadena recta como ramificada que contienen 1 a 20 carbonos, preferiblemente 1 a 10 carbonos, más preferiblemente 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, sus varios isómeros de cadena ramificada, y similares, así como aquellos grupos que incluyen 1 a 4 radicales tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, alcanilo, heteroarilo, heteroariloxi, cicloheteroalquilo, arilheteroarilo, arilalcoxycarbonilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, ariloxiarilo, alquilamido, alquilamino, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

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



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

radicales alquilo.

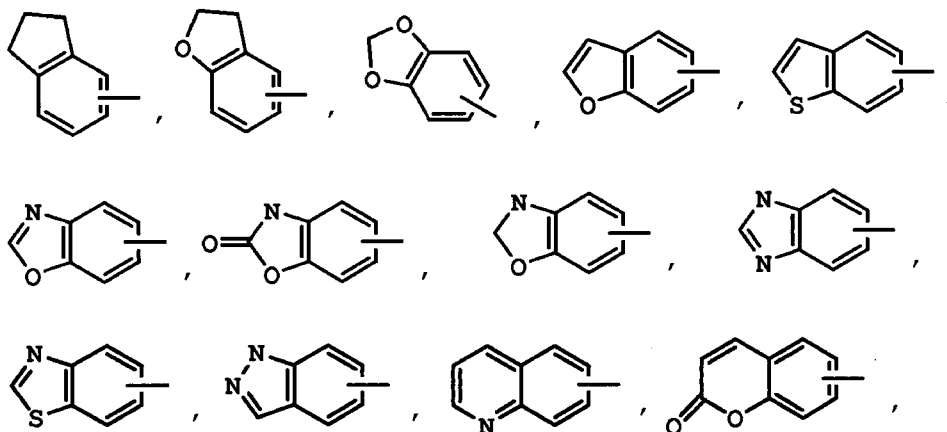
[032] El término "heterociclo", "heterocíclico", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", tal como puede emplearse en esta especificación, representa una sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, sustituido o no sustituido, que puede ser saturado o insaturado, y el cual consta de átomos de carbono, con uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El anillo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en la creación de una estructura estable. Ejemplos de tales grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, piperidinilo, piperazinilo, oxopiperazinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isooxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, oxadiazolilo y otros heterociclos descritos en Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds* 1984, Pergamon Press, New York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y las referencias citadas en allí.

[033] El término "alcanoilo", tal como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo conectado a un grupo carbonilo.

[034] El término "halógeno", tal como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo,

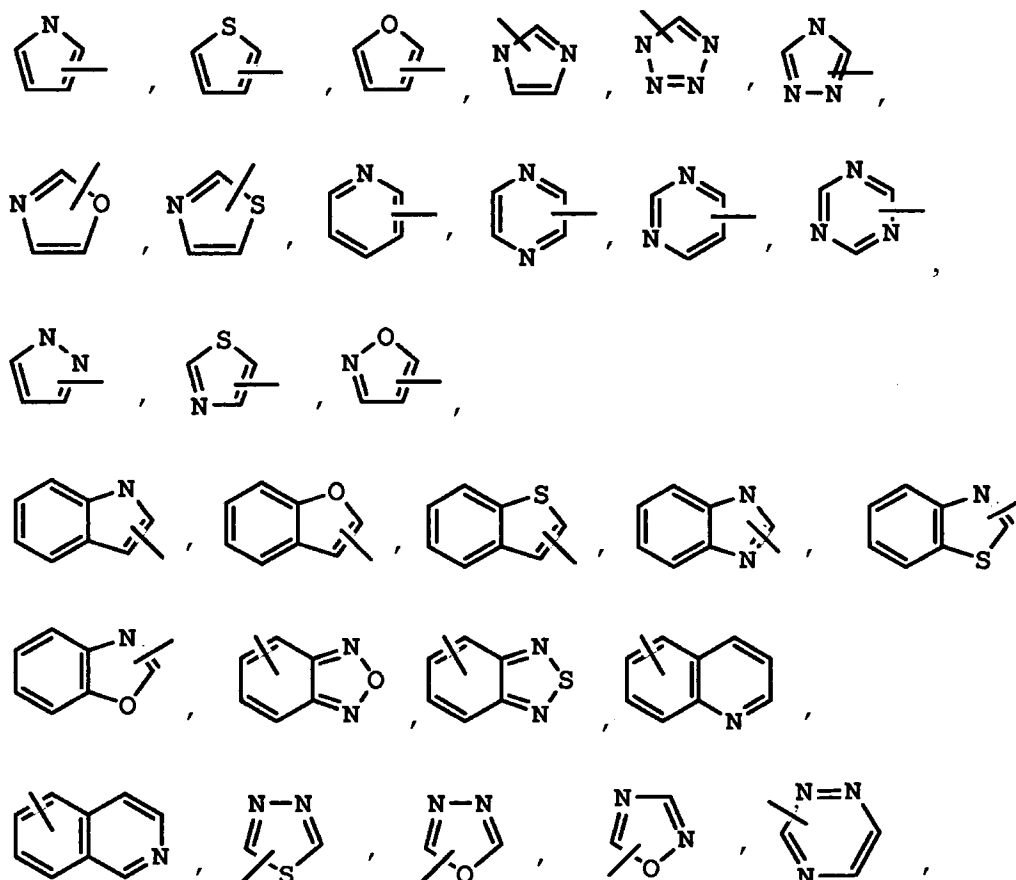
flúor y yodo, prefiriéndose algunas veces cloro o flúor o bromo.

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



y puede sustituirse opcionalmente mediante 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, alcoxicarbonilo, arilcarbonilo, arilalquenilo, aminocarbonilarilo, ariltio, arilsulfinilo, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilamino y arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los radicales alquilo expuestos en esta especificación.

[036] A menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo", tal como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros, el cual incluye 1, 2, 3 o 4 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales anillos pueden fusionarse a un arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo e incluyen posibles N-óxidos como se describe en Katritzky, A. R. and Rees, C. W., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds* 1984, Pergamon Press, New York, NY; y Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; y las referencias indicadas allí. Además, "heteroarilo", como se define en esta especificación, puede sustituirse opcionalmente con uno o más radicales, tales como los radicales incluidos más arriba en la definición de "alquilo sustituido" y "arilo sustituido". Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes:



y similares.

[037] A menos que se indique lo contrario, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, incluye uno cualquiera de los anteriores grupos alquilo, aralquilo o arilo, conectado a un átomo de oxígeno.

[038] A menos que se indique lo contrario, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como puede emplearse en esta especificación, solo o como parte de otro grupo, incluye uno cualquiera de los anteriores grupos alquilo, aralquilo o arilo, conectado a un átomo de azufre.

[039] El término "polihaloalquilo", como puede emplearse en esta especificación, se refiere a un grupo "alquilo", como se define más arriba, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, radicales halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como CF_3CH_2 , CF_3 o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

[040] El término "polihaloalquiloxi", como puede emplearse en esta especificación, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi", como se define más arriba, el cual incluye de 2 a 9, preferiblemente de 2 a 5, radicales halo, tales como F o Cl, preferiblemente F, tales como $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O o $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

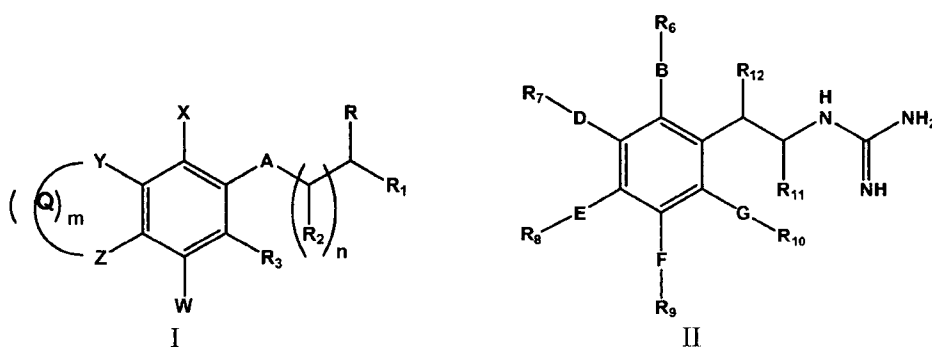
[041] Los términos " R_n ", como se emplean en esta especificación, tienen que interpretarse con referencia a la estructura específica en la cual se utilizan y describen, y pueden usarse más de una vez.

[042] Se han desarrollado radiotrazadores PET para mapear el sistema nervioso, en un intento por abordar las limitaciones de los radiotrazadores del arte previo. En algunas incorporaciones de la presente invención, los radiotrazadores PET se desarrollan para exhibir una mayor estabilidad,

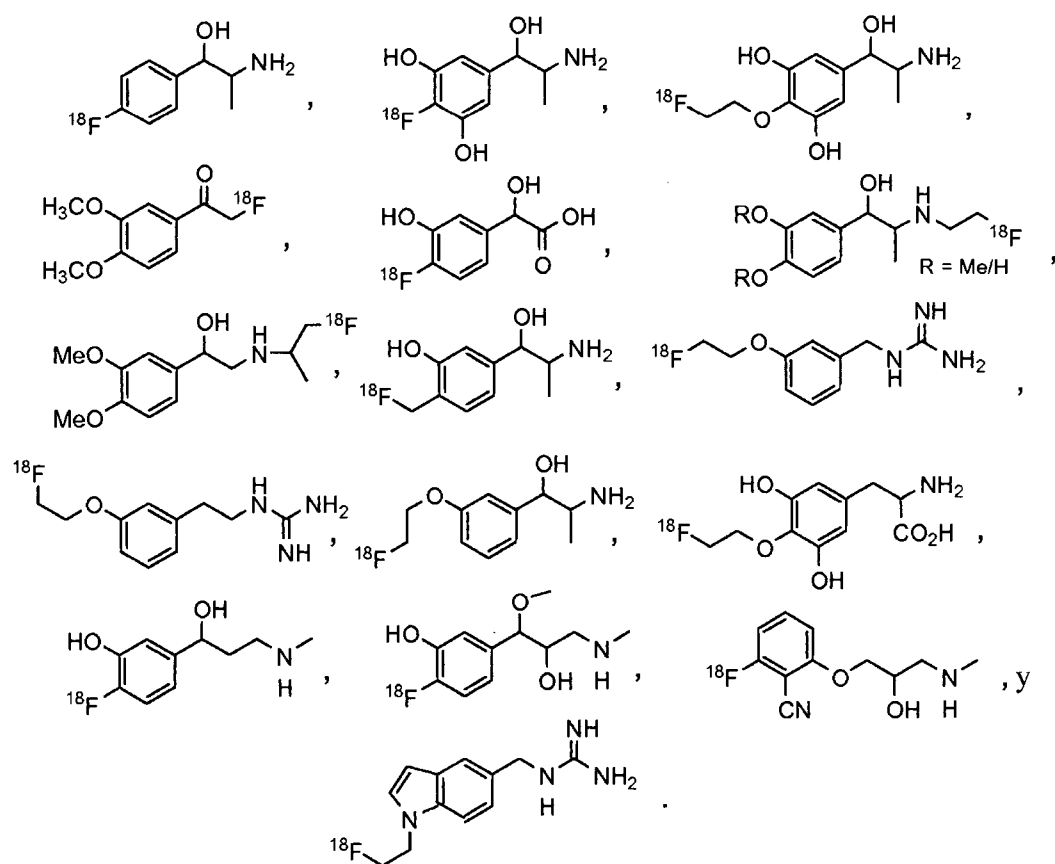
25

una menor liberación de NE (reduciendo en esa forma los efectos colaterales), una información cuantitativa mejorada, y/o una alta afinidad para VMAT (*Vesicular Monoamine Transporter*). En ciertas incorporaciones, estos trazadores se basan en compuestos que se derivan con ^{18}F en una variedad de posiciones: arilo, alquilo, α ceto, bencilo, beta-alquiléteres, gamma-propilalquiléteres y beta-propilalquiléteres, como se muestra en sus estructuras a continuación. En incorporaciones alternativas, un grupo metilo α se agrega a la amina, y/o la funcionalidad catecol se elimina o se enmascara como una forma de hacer estas moléculas más estables.

[043] Radiotrazadores PET para mapear el sistema nervioso simpático cardíaco incluyen las Estructuras Generales I y II:



[044] Ejemplos de compuestos representados por las Estructuras Generales I & II incluyen los siguientes:

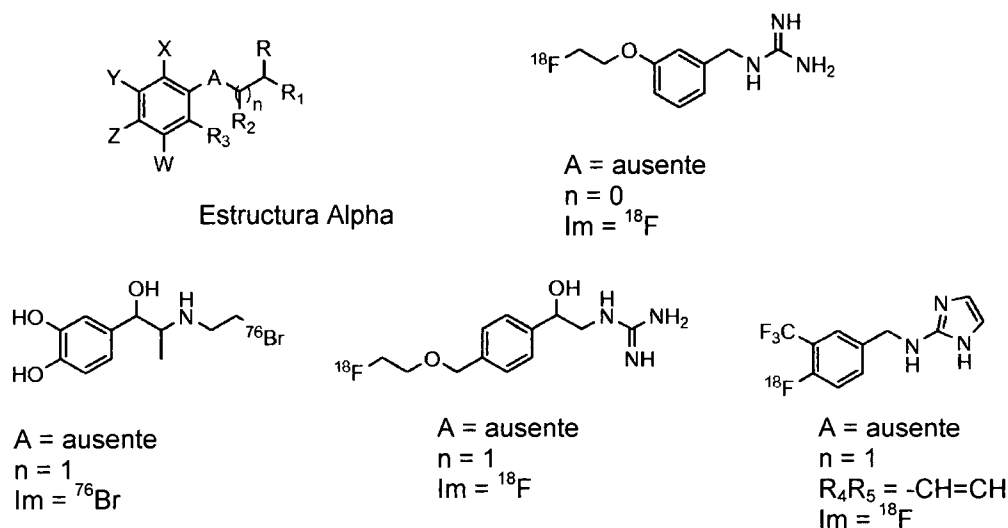


[045] Una incorporación de la presente invención provee radiotrazadores PET, como se ilustra en la Estructura General I más arriba, en donde $m = 0, 1, \text{ o } 2$; $n = 0, 1, 2$, y A es O o está ausente. R, R₁, R₂, y R₃ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₄, F, Cl, CF₃, Br, I, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₄, CO₂R₄, N(R₄)₂, CN, C(=NH)NHR₅, C(=O)NHR₅, NHC(=O)NR₅, NHNR₅, SO₂OR₅, y la fracción de imagen Im. Q comprende grupos puente que pueden estar presentes entre Y y Z, y a R₂. Los grupos puente Q pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por CH₂, CH, CR₅, N, NH, NR₅, O y S en una combinación tal que cree una estructura químicamente estable. Los radicales W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR₄, NR₄, F, Cl, Br, I, Im, arilo, y heteroarilo. R₄ y R₅ pueden ser radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa, los radicales alquilo, arilo o heteroarilo pueden sustituirse con varios grupos funcionales, seleccionados del grupo conformado por, pero no limitados a, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₁₃, CON(R₁₃)₂, SR₁₃, OR₁₃, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₁₃)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₁₃)N(R₁₃)₂ y

$N(R_{13})_2$, en los cuales R_{13} puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

[046] Otra incorporación provee radiotrazadores PET, como se ilustra en la Estructura General II más arriba, en donde los grupos conectores B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquil($C_1 - C_5$; preferiblemente C_2), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, alcoxialquilo, y heterocíclico. R_6 a R_{12} pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, alquil(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 radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo, e Im es una fracción de imagen que puede seleccionarse del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , ^{111}In , y ^{90}Y . Y, siempre que en el caso en donde uno cualquiera de R_6-R_{10} sea igual a Im, el grupo conector B, D, E, F o G, que une la fracción de imagen al anillo fenilo, contiene por lo menos un átomo.

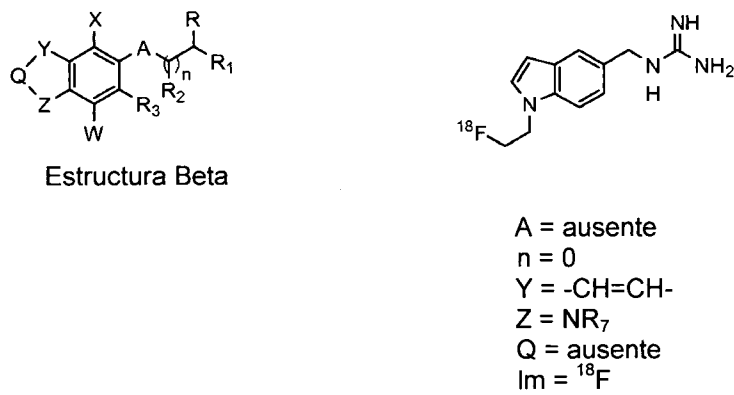
Estructura Alpha y Ejemplos:



[047] Una incorporación adicional provee radiotrazadores PET, como se ilustra en Estructura Alpha y los Ejemplos no limitantes más arriba, que en su forma más simple puede considerarse como un híbrido de las estructuras I y II. En la Estructura Alpha $n = 0, 1, 2, 3$ y A es O o está

ausente. R, R₁, R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₄, F, Cl, Br, I, CF₃, alquil(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 radicales W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, arilo, y heteroarilo. R₄, R₅, y R₆ son radicales H, alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa, dos cualesquiera de R₄, R₅, o R₆ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo conformado por -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 radical alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa adicional, los radicales alquilo, arilo o heteroarilo de R₄ - R₇ pueden sustituirse con varios grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por, pero no limitado a, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₈, CON(R₈)₂, SR₈, OR₈, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₈)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₈)N(R₈)₂ y N(R₈)₂, en los cuales R₈ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. La fracción de imagen, Im, se selecciona del grupo conformado por ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹⁵³Gd, o ¹¹¹In, y puede estar presente en cualquiera de W-Z o R-R₇.

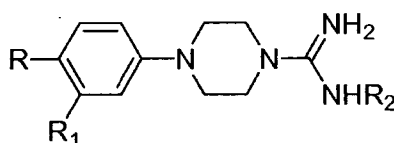
Estructura Beta y Ejemplos:



[048] En todavía otra incorporación, se describen radiotrazadores PET, como se ilustra en Estructura Beta y Ejemplos no limitantes más arriba. En

la Estructura Beta $n = 0, 1, 2, 3$ y $A = O$ o está ausente. R, R_1, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo conformado por $H, OR_4, F, Cl, Br, I, CF_3$; alquil(C_1-C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4, CO_2R_4, N(R_4)_2, CN, C(=NR_4)OR_5, NR_4(C(=NR_5)NHR_6, C(=NR_4)NHR_5, C(=O)NHR_4, NR_4C(=O)NR_5, NR_4NR_5, SO_2OR_4$, e Im. Los radicales W y X pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por $H, OR_4, N(R_4)_2, F, Cl, Br, I, CF_3, Im$, arilo, y heteroarilo. Y y Z pueden seleccionarse del grupo conformado por CH, CH_2, O, N, NR_7 , y $CH=CH$. El grupo puente Q está ausente o se selecciona del grupo conformado por $CH, CR_4, CH_2, N, NR_4, NH, S$, y O . R_4, R_5 , y R_6 son radicales H , alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa, dos cualesquiera de R_4, R_5 , o R_6 pueden formar una estructura cíclica, seleccionada del grupo conformado por $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-X=CH-$, y $-X-CH=CH-$, en donde X es $O, NH, N=$, o NR_7 , y en donde R_7 es un radical alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa adicional, los sustituyentes alquilo, arilo o heteroarilo de $R_4 - R_7$ pueden sustituirse con varios grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por, pero no limitado a, 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 los cuales R_8 puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. La fracción de imagen, Im, se selecciona del grupo conformado por $^{18}F, ^{76}Br, ^{124}I, ^{131}I, ^{99m}Tc, ^{153}Gd$, o ^{111}In , y puede estar presente en uno cualquiera de $W-Z$ o $R-R_7$.

Estructura Chi:

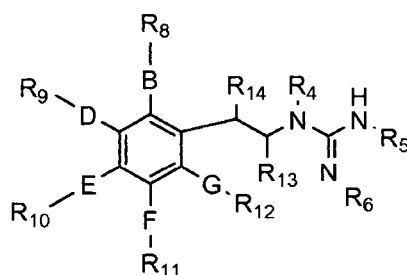


[049] En todavía una estructura adicional preferida, se describen radiotrazadores PET, como se ilustra en Estructura Chi más arriba. R a R_2 de la Estructura Chi se seleccionan independientemente del grupo

30

conformado por H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. Im es una fracción de imagen y se selecciona del grupo conformado por ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I, y ¹³¹I. R₃ puede ser un radical H, alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa los radicales alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo o heteroarilo de R - R₃ pueden sustituirse con grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por, pero no limitados a, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH₂, COOH, Im, COOR₄, CON(R₄)₂, SR₄, OR₄, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)N(R₄)₂, C(=NH)NH₂, C(=NR₄)N(R₄)₂ y N(R₄)₂, en los cuales R₄ puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

Estructura Delta:

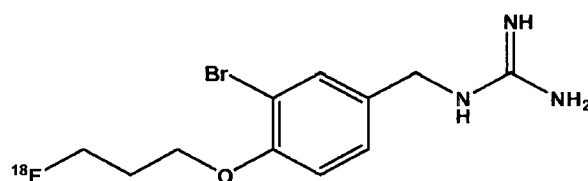


Estructura Delta

[050] Una incorporación adicional describe radiotrazadores PET, como se ilustra en la Estructura Delta más arriba, en donde los grupos conectores B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquil(C₁ - C₅; preferiblemente C₂), arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, y alcoxialquilo. R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, e Im. R₃, R₄, R₅, y R₆ pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi, y ariloxi. En una incorporación alternativa dos cualesquiera de R₄, R₅, R₆, R₁₃, o R₁₄ pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo conformado 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

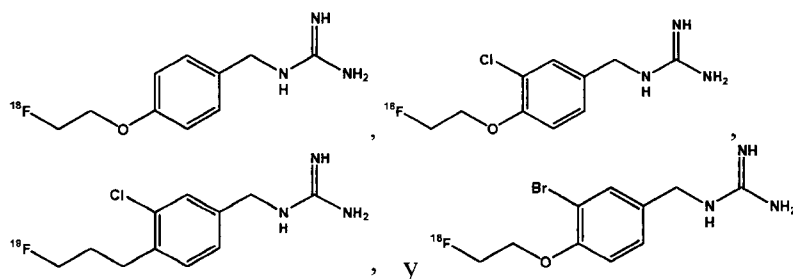
donde R_7 es un radical alquilo, arilo o heteroarilo. En una incorporación alternativa adicional, los radicales alquilo, arilo o heteroarilo de $R_3 - R_7$ pueden sustituirse con varios grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por, pero no limitado a, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH_2 , COOH, Im, $COOR_{15}$, $CON(R_{15})_2$, SR_{15} , OR_{15} , $NHC(=NH)NH_2$, $NHC(=O)NH_2$, $NHC(=O)N(R_{15})_2$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NR_{15})N(R_{15})_2$ y $N(R_{15})_2$, en donde R_{15} puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. La fracción de imagen, Im, puede seleccionarse del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , y ^{111}In , y puede estar presente en uno cualquiera de W-Z o R_4-R_7 . Y, siempre que en el caso en donde uno cualquiera de R_8-R_{12} es igual a Im, el grupo conector B, D, E, F o G, que une la fracción de imagen al anillo fenilo, contiene por lo menos un átomo.

Estructura Epsilon:



[051] Una incorporación preferida describe el radiotrazador PET clorhidrato de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina, como se ilustra en la Estructura Epsilon más arriba. La Estructura Epsilon puede derivarse de la Estructura Alpha, en donde R_1 , R_3 , X y W son hidrógeno, n es cero, R es guanidina ($NHC(=NH)NH_2$), Y es bromo y Z es $OCH_2CH_2CH_2^{18}F$.

[052] Compuestos adicionales preferidos como parte de la invención incluyen los siguientes:



JZ

[053] Una incorporación adicional incluye un método de tomar imágenes de inervación cardíaca, método que comprende los pasos de: administrar a un paciente una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos novedosos expuestos más arriba; detectar la radiación gamma emitida por el citado compuesto; y formar una imagen a partir de ella. El método utiliza exploración de perfusión PET o técnicas de generación de imágenes SPECT a disposición del profesional experto, u otros métodos que pueden emplearse.

[054] Se provee igualmente una composición útil en toma médica de imágenes, que comprende uno o más de los compuestos expuestos más arriba en el texto, junto con uno o más excipientes.

[055] Los compuestos descritos más arriba en el texto pueden sintetizarse por métodos a disposición del profesional experto, los cuales se ejemplifican en parte con más detalle por los siguientes Ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

[056] Los siguientes ejemplos se proveen para demostrar e ilustrar aún más ciertas incorporaciones preferidas de la presente invención, y no tienen que interpretarse como limitantes del ámbito de la misma.

[057] **Sección Experimental General.** Se registraron espectros ^1H NMR en un espectrómetro Bruker Avance DRX 600 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 300 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano, resultando la resonancia del solvente residual de la deuteración incompleta como el 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 relacionan en la siguiente forma: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quin = quintete, b o br = amplio, m = multiplete), constantes de acoplamiento, e

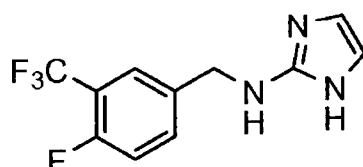
integración. Los espectros ^{13}C NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 150 MHz o en un espectrómetro Bruker Avance 75 MHz con desacoplamiento completo de protones. Los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con el solvente como la referencia interna (CDCl_3 : δ 77.0 ppm, CD_3CN : δ 118.1 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 39.5 ppm). Los espectros ^{19}F NMR se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DRX 565 MHz. Los desplazamientos químicos se indican en ppm en relación con un estándar externo (CCl_3F ; δ = 0.00 ppm). Se realizó espectrometría de masas de baja resolución en un Agilent Technologies 1100 Series LC/MS ESI-MS (modo positivo). Se llevó a cabo espectrometría de masas de alta resolución en un Ionspec Ultima FTMS; ESI-MS (modo positivo), o en un Agilent MSD-TOF; ESI-MS (modo positivo). Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover y no se han corregido.

[058] A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones se efectuaron en 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 anota como 22°C. Dimetilformamida anhidra (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetonitrilo (MeCN), piridina, trietilamina (TEA), y diisopropiletilamina (DIEA) se obtuvieron de Aldrich en frascos SureSeal®. Etanol absoluto se obtuvo de Quantum Chemical Corp. Para cromatografía rápida se utilizó gel de sílice Merck, grado 9385, tamaño de malla 230-400, 60 Å. Acetato de etilo (EtOAc), cloroformo (CHCl_3), metanol (MeOH), acetonitrilo grado HPLC (MeCN), diclorometano (DCM), éter etílico, acetona, hidróxido de sodio (NaOH), y ácido clorhídrico (HCl) se obtuvieron de Baker. 1-Tritil-1H-imidazol-2-amina se preparó de acuerdo con un procedimiento publicado (Patente de los Estados Unidos 6,130,231, incorporada por referencia en su totalidad). 1-Bromo-2-fluoroetano se adquirió de Alfa Aesar. 3-Metoxi-4-fluorobenzonitrilo se adquirió de TCI. Membranas celulares MDCK que expresan el transportador de norepinefrina humana, y [^3H]desipramina se

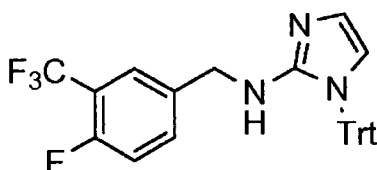
adquirieron de Perkin-Elmer. $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ se obtuvo de PETNET Pharmaceutical Services (Cummings Park, Woburn, MA) o en un cartucho de resina de intercambio de aniones MP1 (BioRad). Otros reactivos se obtuvieron de Lancaster Synthesis, Inc., Sigma-Aldrich Chemical Co, o Fluka Chemical Corp.

Ejemplo 1

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



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



[059] Una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (227 mg, 1.18 mmol) y 1-tritil-1*H*-imidazol-2-amina (462.3 mg, 1.42 mmol) en tolueno (40 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas usando simultáneamente un aparato Dean-Stark para retirar el agua. La mezcla se enfrió a temperatura de la sala, se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1.00 g, 4.70 mmol), y se agitó de un día para otro. La reacción se extinguió 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 se secaron (MgSO_4) y se concentraron, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (40:60 EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (266 mg, 45%). ^1H NMR (CDCl_3 , 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); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 158.69 (d, J = 253.5), 149.54, 141.52, 135.56, 132.82 (d, J = 8.2 Hz), 129.93,

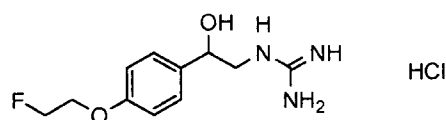
128.16, 128.07, 125.86, 122.44, 118.19-117.60 (m), 117.30, 116.48 (d, $J=20.25$ Hz), 73.91, 46.54. MS (ESI): 243.2 (carbocatión Trt, 100).

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

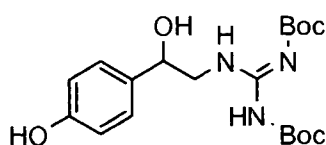
[060] Una solución del producto de Parte A (150 mg, 0.30 mmol) en 5:95 triisopropilsilano/TFA (2.0 mL) se calentó a 60°C durante 2 horas, y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con 5% Na₂CO₃ (10 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía rápida (MeOH/DCM, 10/90 → 15/85) para proporcionar el compuesto del título como un aceite gris claro (49.7 mg, 64%). ¹H NMR (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 NMR (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 NMR (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 calculada para C₁₁H₁₀F₄N₃ (M + H): 260.0805; hallada: 260.0807.

Ejemplo 2

Síntesis de cloruro de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-hidroxietil)guanidinio



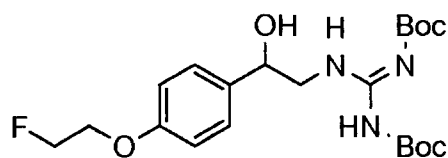
Parte A - Preparación de 1-(2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)etil)-2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidina



36

[061] Una solución de clorhidrato de (+/-)-octopamina (500 mg, 2.89 mmol) y *N,N'*-bis(Boc)-1H-pirazol-1-carboxamida (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 5% Na₂CO₃ (30 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró, y se purificó mediante cromatografía rápida (EtOAc/hexano 30/70 → 50/50) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (836 mg, 73%). ¹H NMR (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 NMR (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 de 1-(2-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)-2-hidroxiethyl)-2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidina



[062] Una mezcla del producto de Parte A (311 mg, 0.79 mmol), K₂CO₃ (163 mg, 1.18 mmol), KI (1.2 mg, 0.0070 mmol), y 2-bromofluoroetano (59 µL, 0.79 mmol) en DMSO (2.0 mL) se agitó a 50°C durante 3 horas, seguida por temperatura de la sala de un día para otro. Se agregó 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo crudo se purificó con cromatografía rápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (177 mg, 51%). ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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* =

37

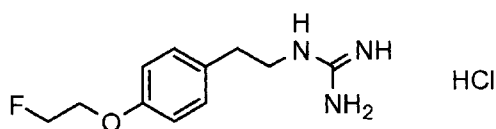
169.5 Hz), 79.96, 74.26, 67.42 (d, $J = 20.2$ Hz), 49.82, 28.44, 28.25. MS (ESI): 464.1 (M + Na, 6), 442.1 (M + H, 100), 386.1 (M + H - *t*Bu, 8).

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

[063] El producto de Parte B (15.0 mg, 0.034 mmol) se disolvió en una solución de dioxano (1.0 mL) y 37% HCl acuoso (4.0 mL), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C18(2) (250 x 21.2 mm, 10 μ , 100 Å) empleando una gradiente 0.72%/minuto de 0-18% ACN que contenía 0.1% de ácido fórmico a una tasa de flujo de 20 mL/minuto. Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar una sal de formiato higroscópica. Este material se re-liofilizó a partir de 0.5 N HCl para producir el compuesto del título como un sólido incoloro seco (4.5 mg, 48%). ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 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 NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 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 calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}_2$ (M + H): 242.1299; hallada: 242.1297.

Ejemplo 3

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



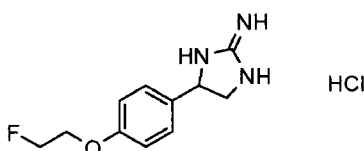
[064] El producto de Ejemplo 2, Parte B (88.4 mg, 0.20 mmol) se disolvió en una solución de TFA (1.9 mL), triisopropilsilano (0.05 mL), y agua (0.05 mL). La solución de reacción se calentó a 55°C durante 10 minutos y se concentró. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC

usando el procedimiento de Ejemplo 2, Parte B. La fracción de producto se liofilizó proporcionando un sólido higroscópico.

[065] La re-liofilización a partir de 0.5 N HCl produjo el compuesto del título como un sólido incoloro seco (12.4 mg, 24%). ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 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 NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 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 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}$ (M + H): 226.1350; hallada: 226.1352.

Ejemplo 4

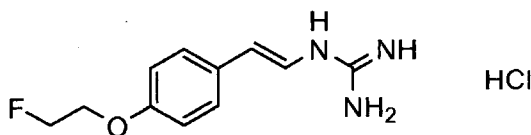
Síntesis de cloruro de 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)imidazolidin-2-iminio



[066] La síntesis del producto de Ejemplo 3 proporcionó igualmente el compuesto del título como un sólido incoloro (14.2 mg, 27%). ^1H NMR (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 NMR (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 calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_3\text{O}$ (M + H): 224.1194; hallada: 224.1197.

Ejemplo 5

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

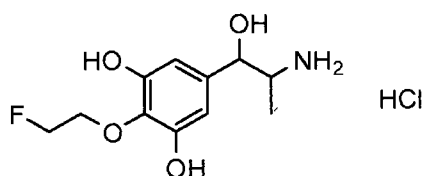


[067] La síntesis del producto de Ejemplo 3 proporcionó igualmente el

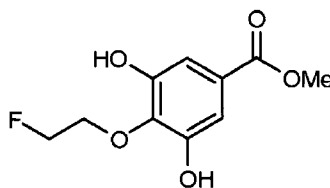
compuesto del título como un sólido incoloro (1.2 mg, 2.5%). ^1H NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 600 MHz): δ 7.34-7.28 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 3H), 6.23 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.76-4.65 (m, 2H), 4.24-4.15 (m, 2H); ^{13}C NMR (1:1 $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$, 150 MHz): 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 + H, 100).

Ejemplo 6

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



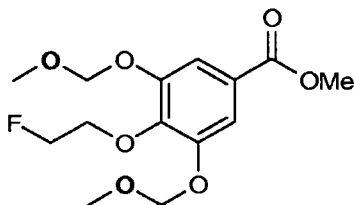
Parte A - Preparación de metil 4-(2-fluoroetoxi)3,5-dihidroxibenzoato



[068] A un matraz de base redonda de 100 mL se agregó metil 3, 4, 5-trihidroxibenzoato (7.00 g, 88.0 mmol) seguido por 25 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron 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), seguidos por 25 mL más de sulfóxido de dimetilo. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas, después de lo cual se diluyó agregando 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 entonces para obtener un aceite. El aceite crudo se purificó usando cromatografía rápida 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 NMR (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 NMR

(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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{FO}_5$ (M + H): 231.06633; hallada: 231.0664.

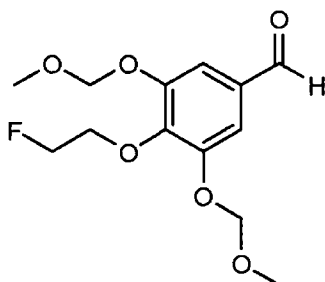
Parte B - Preparación de metil 4-(2-fluoroetoxi) 3,5-bis(metoximetiloxi)benzoato



[069] Un matraz de base redonda 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 agregó 1,2-dimetoxietano (20 mL). Seguidamente se agregó 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, luego de lo cual el producto de Parte A (1.5 g, 6.51 mmol), disuelto en dimetoxietano (20 mL), se agregó a ella.

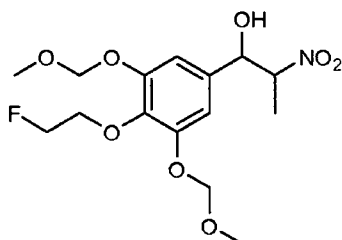
Diisopropiletilamina (3.36 g, 4.53 mL, 26.04 mmol) se agregó a la mezcla anterior y el matraz se sumergió en un baño de aceite a 80°C. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 15 horas, luego de lo cual se enfrió a temperatura de la sala. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se extrajo 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 *in vacuo* produjo un aceite rojo pálido, el cual se sometió a cromatografía rápida en gel de sílice (hexanos/éter 4:1 a 7:3) para obtener 0.9 g (44%) del producto como un aceite viscoso. ^1H NMR (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 NMR (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: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FO}_7$ (M + H): 319.1187; hallada: 319.1185.

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



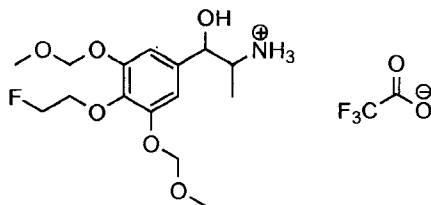
[070] A un matraz de base redonda de 50 ml secado a la llama se agregó una solución de Red-Al (3.29 mL; solución de 65% en peso en tolueno). Se agregó tolueno (10 mL) al matraz y la solución se enfrió a 0°C en un baño helado. Se agregó morfolina (1.01 g, 1.01 mL, 11.6 mmol) gota a gota para mantener la evolución de gas bajo control. Luego de concluida la adición, la mezcla se agitó hasta que cesó la evolución de gas (~ 15-20 minutos). Esta solución se agregó a una solución del producto de Parte B (0.6 g, 1.88 mmol) en tolueno (20 mL) a -50°C por medio de 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 horas. Se agregó agua (15 mL) gota a gota al matraz para extinguir 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 *in vacuo* produjo un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexanos/éter 3:2 a 1:1) para obtener 420 mg (77%) del compuesto del título como un aceite. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 9.8 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.7 (t de d, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.3 (d de t, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz), 3.51 (s, 6H). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 190.7, 151.4, 144.2, 132.3, 111.9, 104.2, 95.5, 82.61 (d, *J* = 169 Hz), 72.3 (d, *J* = 20.1 Hz), 56.4. HRMS: calculada para C₁₃H₁₇FO₆ (M + H): 218.1081; hallada: 289.1082.

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



[071] Un matraz de base redonda de 15 mL secado a la llama se cargó con el producto de Parte C (270 mg, 0.93 mmol) y a esto se agregó nitroetano (5 mL) y la solución se enfrió a 0°C. Se agregó tetrametilguanidina (4 gotas medidas con una pipeta Pasteur) a la mezcla anterior y el contenido se agitó durante 90 minutos. La mezcla se vertió en un embudo separador que contenía agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración *in vacuo* produjo un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (hexanos/éter 3:2) para obtener 130 mg (18%) del compuesto del título como un aceite en una mezcla 3:1 (A:B) de diastereómeros. El protón *OH* en el par B y los dos protones *CHNO*₂ en el par A se superpusieron fuertemente con otras señales causando ambigüedad y, por lo tanto, no se relacionan. Par A: ¹H NMR (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 NMR (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 NMR (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 NMR (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: calculada para C₁₅H₂₂FNO₈ (M + Na): 386.1221; hallada: 386.1220.

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



[072] El producto de Parte D (53 mg, 0.145 mmol) se cargó a un matraz de 10 mL secado a la llama, seguido por metanol (1 mL). Se vació el matraz dos veces, seguido por purga con nitrógeno. Se agregó Pd-C (10 mg, 10% en peso) en un lote y el matraz se equipó con un balón de nitrógeno. Luego de agitar durante una hora, se agregó formiato de amonio (91 mg, 1.45 mmol) a la reacción, seguido por metanol (1 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió a temperatura de la sala. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celita® y se concentró *in vacuo* para obtener un sólido incoloro. Este sólido crudo se disolvió en agua y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21.2 x 250 mm; gradiente: 0-90% B durante 30 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de agua) para obtener 10 mg (20%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla diastereomérica no distinguible mediante NMR. ¹H NMR (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 NMR (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: calculada para C₁₅H₂₄FNO₆ (M + H): 334.1660; hallada: 336.1662.

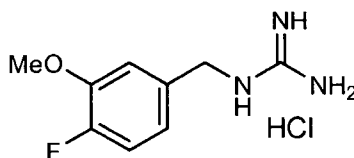
Parte F - Preparación de clorhidrato de 5-(2-amino-1-hidroxiopropil)-2-(2-fluoroetoxi)-benceno-1, 3-diol

[073] A un matraz de 5 mL secado a la llama se agregó el producto de Parte E (6 mg, 0.018 mmol), seguido por metanol (1 mL). A esta solución

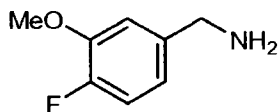
se agregaron 2-3 gotas de HCl concentrado y la solución se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se retiró todo el solvente *in vacuo* para obtener 3 mg (68%) del compuesto del título como un aceite espeso y como una mezcla de diastereómeros no distinguible mediante NMR. ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 6.49 (s, 2H), 4.7 (d de t, 2H, $J= 49$, 1.2 Hz), 4.31 (d, 1H, $J= 8.4$ Hz), 4.25 (d de t, 2H, $J= 24$, 1.2 Hz), 3.45 (m, 1H), 1.5 (m, 3H). HRMS: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_4$ ($\text{M} + \text{H}$): 246.1136; hallada: 246.1134.

Ejemplo 7

Síntesis de cloruro de 3-metoxi-4-fluorobencilguanidinio

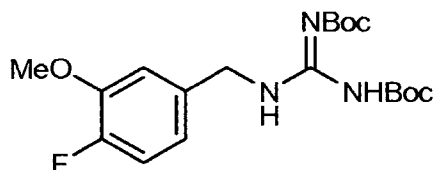


Parte A - Preparación de 3-metoxi-4-fluorobencilamina



[074] Un matraz de base redonda de 50 mL secado a la llama se cargó con hidruro de litio aluminio (0.63 g, 16.6 mmol) y a esto se agregó tetrahidrofurano (25 mL). La solución se enfrió a 0°C y se agregó 3-metoxi-4-fluorobenzonitrilo (1.0 g, 6.62 mmol) en una porción. Se retiró el baño helado después de una hora y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas, luego de las cuales se enfrió a 0°C y se extinguió agregando 0.63 mL de agua, 0.63 mL 15% NaOH 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 *in vacuo* para obtener 890 mg (86%) del compuesto del título como un sólido. NMR indicó que no se requiriera purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.1 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.7 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 150.0 (d, $J= 240$ Hz), 146.6 (d, $J= 10.5$ Hz), 141.1 (d, $J= 3.75$ Hz), 118.75 (d, $J= 6.75$ Hz), 115.1 (d, $J= 18$ Hz), 112.5, 55.75, 45.2. HRMS: calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FNO}$ ($\text{M} + \text{H}$): 156.0819; hallada: 156.0818.

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



[075] A un matraz de 10 mL secado a la llama se agregó el producto de Parte A (0.1 g, 0.644 mmol) y éste se disolvió en MeCN. Se agregó *N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (0.2 g, 0.64 mmol) a la solución anterior y ésta se agitó durante 30 minutos, luego de los cuales se concentró *in vacuo* para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano) para obtener 0.22 g (86%) del compuesto del título como un sólido incoloro. ¹H NMR (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). ¹³C NMR (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: calculada para C₁₉H₂₈FN₃O₅ (M + H): 398.2085; hallada: 398.2084.

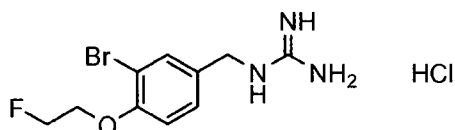
Parte C - Preparación de cloruro de 3-metoxi-4-fluorobencilguanidinio

[076] El producto de Parte B (0.06 g, 0.151 mmol) se cargó a un matraz de 5 mL secado a la llama y a éste se agregó dioxano (2 mL). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (0.5 mL) a la mezcla y la solución se agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se redisolvió en 2 mL de una mezcla MeCN/agua (1:1) y se liofilizó para obtener 35 mg (100%) del producto como la sal clorhidrato. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 7.2 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.34 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157, 152.4, 149.1, 147 (d, *J* = 10.5 Hz), 133.9, 119.4 (d, *J* = 6.75 Hz), 115.7 (d, *J* = 18 Hz), 113.2, 55.9, 43.5. HRMS: calculada para C₉H₁₂FN₃O

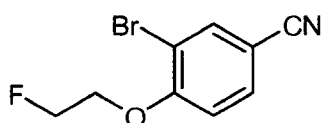
(M + H): 198.1037; hallada: 198.1037.

Ejemplo 8

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

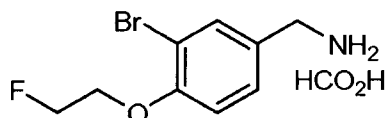


Parte A - Preparación de 3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)benzonitrilo



[077] A un matraz de base redonda de 50 mL secado a la llama se agregó 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo (1.0 g, 5.05 mmol), seguido por 5 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron 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 agregó 1-bromo-2-fluoroetano (0.769 g, 0.45 mL, 6.06 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, luego de la cual se enfrió a temperatura de la sala y se diluyó con agua (10 mL). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). La capa orgánica se lavó entonces con agua (3 x 20 mL) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener un aceite el cual se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice usando diclorometano. El producto (1.13 g, 92 %) se obtuvo como un sólido incoloro. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (s, 1H), 7.57 (d de d, 1H, *J* = 8.4, 1.8 Hz), 6.94 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.8 (t de d, 2H, *J* = 49, 1.2 Hz), 4.35 (t de d, 2H, *J* = 24, 1.2 Hz). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 158.5, 136.9, 132.9, 117.5, 113, 106, 81.5 (d, *J* = 171 Hz), 68.5 (d, *J* = 21 Hz). HRMS: calculada para C₉H₇BrFNO (M + H): 243.9767; hallada: 243.9767.

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

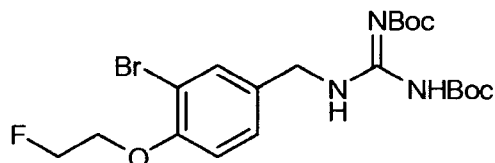


[078] $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (180 mg, 0.758 mmol) se secó en un horno de vacío a 150°C durante 16 horas para hacer NiCl_2 anhidro. Este NiCl_2 seco se cargó entonces a un matraz de base redonda de dos cuellos, de 15 mL, secado a la llama, equipado con un condensador de reflujo. Se agregó etanol anhidro (2 mL) al matraz, seguido por el producto de Parte A (184 mg, 0.758 mmol), seguido por borohidruro de sodio (86 mg, 2.27 mmol). Se observó evolución de gas cuando se agregó borohidruro de sodio. Después de 90 minutos se agregó más borohidruro de sodio (43 mg, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa de $0.2\ \mu$, se diluyó con agua (2.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 8mL).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El producto crudo, obtenido luego de la concentración de la capa orgánica *in vacuo*, se sometió a purificación mediante HPLC preparativa ((columna Phenomenex Luna C18(2) $10\ \mu$, 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/minuto) para obtener 38 mg (20%) del producto como la sal formiato. ^1H NMR (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: calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrFO}$ ($\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3$): 230.9820; hallada: 230.9821.

47

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



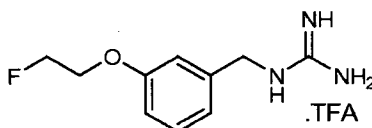
[079] A un matraz de base redonda de 10 mL secado a la llama se cargó el producto de Parte B (30 mg, 0.102 mmol) y éste se disolvió en MeCN (1.5 mL). A continuación se agregó diisopropiletilamina (26.4 mg, 0.204 mmol), seguida por N,N-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (31.7 mg, 0.102 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego de la cual se concentró y se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente. El producto (29 mg, 58%) se obtuvo como un sólido pegajoso. ¹H NMR (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). ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 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: calculada para C₂₀H₂₉BrFN₃O₅ (M + H): 490.1347; hallada: 490.1349.

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

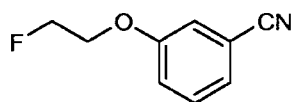
[080] El producto de Parte C (23 mg, 0.046 mmol) se cargó a un matraz de base redonda de 10 mL secado a la llama, y se disolvió en dioxano (1.0 mL). Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1.0 mL) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se redisolvió en 2 mL de MeCN/agua (1:1), y se liofilizó para obtener 15 mg (88%) del producto como la sal clorhidrato. ¹H NMR (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 NMR (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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$): 290.0298; hallada: 290.0298.

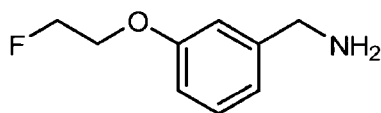
Ejemplo 9 Síntesis de trifluoroacetato de 3-(2-fluoroetoxi)bencilguanidinio



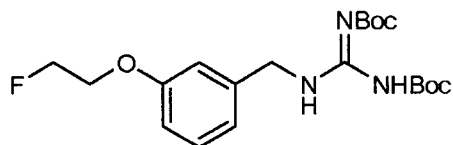
Parte A - Preparación de 3-(2-fluoroetoxi)benzonitrilo



[081] A un matraz de base redonda de 50 mL secado a la llama se agregó 3-cianofenol (1.0 g, 8.39 mmol), seguido por 10 mL de sulfóxido de dimetilo. Se agregaron 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 agregó 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 de la sala, 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 entonces con agua (5 x 20 mL) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y se concentró *in vacuo* para obtener 1.31 g (94%) de un aceite como el producto. ^1H NMR (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 NMR (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

[082] Hidruro de litio aluminio (0.67 g, 17.9 mmol) se cargó a un matraz de base redonda de 50 mL, secado a la llama, y el matraz se enfrió a 0°C. Se agregó tetrahidrofurano (14mL) al matraz, seguido por el producto de Parte A (1.18g, 7.14 mmol). Se retiró el baño helado y la mezcla se agitó durante 1.5 horas, se enfrió a 0°C, y se extinguió agregando agua (0.68 mL) y 15% NaOH (0.68 mL), seguido por 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 se purificó por NMR. ¹H NMR (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 NMR (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* = 21Hz), 46.3.

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

[083] Un matraz de base redonda de 15mL se secó a la llama y se cargó con el producto de Parte B (0.1 g, 0.59 mmol) y éste se disolvió en MeCN (3.5 mL). Se agregó *N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (0.183 g, 0.591 mmol), la solución se agitó durante 90 minutos, y se concentró *in vacuo* a un aceite. Este aceite crudo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente para proporcionar 199 mg (92%) del producto como un aceite. ¹H NMR (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 NMR(75 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 157.9, 155.9, 153.1, 130, 129.2, 114.9,

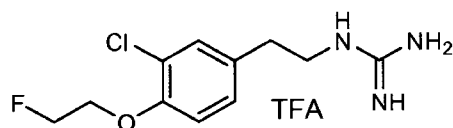
83.1, 81.1 (d, $J = 169$ Hz), 79.3, 67.1 (d, $J = 20$ Hz), 44.4, 28.3, 28.

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

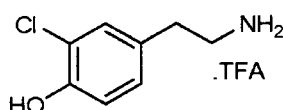
[084] El producto de Parte C (95 mg, 0.231 mmol) se cargó a un matraz de 15 mL secado a la llama y se disolvió en dioxano (0.5 mL). Se agregó una solución de 4M HCl en dioxano (2.5 mL), seguido por ácido clorhídrico concentrado (0.5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, y se concentró *in vacuo* para obtener un aceite. Este aceite se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 n, 21.2 x 250 mm; gradiente: 0% B durante 5 minutos, luego 0-30% B durante 20 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de agua) para obtener 34 mg (52%) del compuesto del título. ^1H NMR (600 MHz, $\text{CDCl}_3 + 3$ gotas $\text{DMSO}-d_6$): 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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ ($M + H$): 212.1193; hallada: 212.1191.

Ejemplo 10

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



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

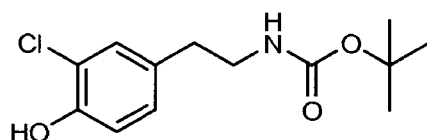


[085] A un matraz de base redonda de 25 mL se agregó clorhidrato de 3-cloro-4-metoxifenetilamina y éste se disolvió en ácido bromhídrico (6.8 mL). La solución se calentó a 110°C durante 5 horas, luego de las cuales se

5

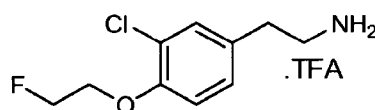
concentró y disolvió en agua (5 mL). La solución acuosa se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21.2 x 250 mm; gradiente: 0% B durante 10 minutos, luego 0-30% B durante 30 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de agua) para obtener 289 mg (51%) del compuesto del título. ^1H NMR (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-(*tert*-butoxicarbonil)-3-cloro-4-hidroxifenetilamina



[086] A un matraz de base redonda de 15 mL secado a la llama se agregó el producto de Parte A (97 mg, 0.34 mmol), seguido por una mezcla de dimetilformamida y diclorometano (4 mL; 1:1), para disolverlo. A continuación se agregaron en forma sucesiva diisopropiletilamina (87.9 mg, 0.118 mL, 0.68 mmol) y di-*tert*-butil dicarbonato (89 mg, 0.408 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el aceite crudo se sometió a cromatografía rápida en gel de sílice en diclorometano para proporcionar 72 mg (78%) del producto. ^1H NMR (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 = 12 Hz), 1.35 (s, 9H).

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



[087] Hidróxido de sodio en polvo (14.2 mg, 0.356 mmol) se puso en un matraz de base redonda de 15 mL. Se agregó el producto de Parte B (69

52

mg, 0.254 mmol), seguido por sulfóxido de dimetilo (2.5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, luego de lo cual se agregó 1-*p*-tosiloxi-2-fluoroetano (preparado de acuerdo con la referencia en la literatura: *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 los cuales se enfrió a temperatura de la sala y se diluyó con diclorometano (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5x6 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró *in vacuo* para proporcionar 120 mg de un aceite. A este aceite se agregó 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 *in vacuo* y se sometió a HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21.2 x 250 mm; gradiente: 10-40% B durante 20 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de agua) para obtener 52 mg (62% para dos pasos) del compuesto del título. ^1H NMR (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 NMR (150MHz, 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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FCINO}$ (M + H): 218.0742; hallada: 218.0743.

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

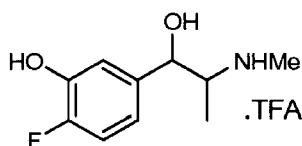
[088] A un matraz de 5 mL secado a la llama se agregó el producto de Parte C (47 mg, 0.142 mmol). A éste se agregaron MeCN (1.4 mL) y diisopropiletilamina (37 mg, 50 μL , 0.248 mmol), seguidos por *N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina (44 mg, 0.142 mmol). La solución se agitó durante 90 minutos, después de los cuales se concentró *in vacuo* en un aceite. El aceite se pasó a través de una almohadilla de gel



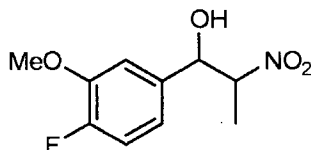
de sílice y se eluyó con hexanos/DCM (1:1 a 1:2). El eluyente se concentró para obtener 64 mg (98%) de un aceite. Este aceite se redisolvió en ácido trifluoroacético (1 mL) y se calentó a 55°C durante 5 minutos, después de los cuales se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21.2 x 250 mm; gradiente: 10-40% B durante 20 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de agua) para obtener 37 mg (54% para el último paso) del compuesto del título. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (brt, 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 NMR (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: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}$ ($M + H$): 260.0960; hallada: 260.0962.

Ejemplo 11

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



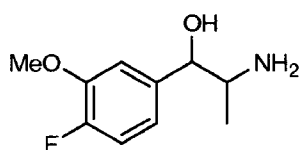
Parte A - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-nitropropan-1-ol



[089] A un matraz de base redonda de 100 mL secado a la llama se agregó 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído (367 mg, 2.38 mmol) y éste se disolvió en metanol (23 mL). La solución de reacción se enfrió a 0°C y a ella se agregó nitroetano (357 mg, 4.76 mmol), seguido por 5M NaOH (0.476 mL, 2.38 mmol). La solución se agitó durante 80 minutos a 0°C, luego de lo cual se agregó ácido acético (solución al 2%, 32 mL) y se agitó

durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se concentró y se agregó 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, el cual se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice usando diclorometano como eluyente. Se obtuvo un producto (391 mg, 72%) como un aceite incoloro en una relación 1.88:1 (A:B) de diastereómeros. Par A: ^1H NMR (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 NMR (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 NMR (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 NMR (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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ (M + Na): 252.0642; hallada: 252.0643.

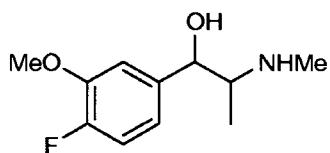
Parte B - Preparación de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-aminopropan-1-ol



[090] El producto de Parte A (301 mg, 1.31 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano y metanol (13 mL, 1:1) en un matraz de base redonda de 50 mL secado a la llama. A esta solución se agregó Pd-C (10% en peso, 69.7 mg, 0.065 mmol), seguido por formiato de amonio (413 mg, 6.55 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después de las cuales se agregaron 413 mg más de formiato de amonio y 70 mg de catalizador Pd-C. La mezcla de reacción se agitó 3 horas más, luego de las cuales se filtró a través de una almohadilla

de Celita® y el filtrado se concentró *in vacuo* para obtener un aceite. Este aceite se sometió a cromatografía rápida 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 NMR (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). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 151.2, 149.6, 146.4, 140.7, 118.65, 114.75, 112, 77.8, 55.8, 52.6, 19.3. Par B: ^1H NMR (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). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 151.2, 149.6, 146.4, 140.3, 118.65, 114.75, 112, 77.0, 55.8, 52.1, 18.1. HRMS: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ ($M + \text{H}$): 200.1081; hallada: 200.1078.

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



[091] El producto de Parte B (101 mg, 0.507 mmol) se disolvió en formiato de etilo (10 mL) en un matraz de base redonda secado a la llama, equipado con un condensador de reflujo. La solución se calentó a 60°C durante 16 horas, se concentró *in vacuo*, y el aceite crudo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 8.9:1:0.1) para proporcionar 101 mg de intermedio aldehído. Este aldehído (50 mg, 0.22 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5.0 mL) y se agregó gota a gota a una solución de hidruro de litio aluminio en tetrahidrofurano (1.27 mL de una solución 1.0M) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego de los cuales se retiró el baño y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a reflujo durante 30 minutos. La reacción se extinguió entonces agregando 59 mL de agua, 59 mL 15% NaOH y, finalmente, 0.2 mL de agua. La

56

suspensión se agitó durante 20 minutos, se filtró y se concentró en un aceite. Este aceite se sometió a purificación usando cromatografía rápida en gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 8.9:1:0.1) para proporcionar 38 mg (81%) de producto como una mezcla 2.5:1 (A:B) de diastereómeros.

Par A: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.11 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.21 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.83 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 0.71 (d, 3H, $J = 6$ Hz). ^{13}C NMR (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 NMR (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). ^{13}C NMR (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: calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$ ($M + H$): 214.1237; hallada: 214.1239.

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

[092] A un matraz de base redonda de 15 mL secado a la llama se agregó el producto de Parte C (30 mg, 0.141 mmol) y éste se disolvió en diclorometano (2.0 mL). El contenido se enfrió a -78°C y se agregó gota a gota una solución de tribromuro de sodio (0.353 mL, 1.0 M en DCM). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, luego de las cuales se vertió en un vaso de pico que contenía agua fría (2 mL) y se agitó durante 1 hora más. Esta mezcla se vertió entonces en un embudo separador y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con 2M NaOH (3x5 mL). La solución NaOH combinada se acidificó entonces a pH 3 usando 5N HCl y se extrajo con diclorometano (3x10 mL). La capa acuosa se liofilizó para obtener un sólido, el cual se trituró con una mezcla de MeCN/agua (10 mL, 1:1). Esta mezcla se sometió a HPLC preparativa ((columna Phenomenex Luna C18(2) 10 μ , 21.2 x 250 mm; gradiente: 10% B durante 10 minutos, la 10-30% B durante 20 minutos a 20 mL/minuto; fase móvil A = 0.1% TFA en agua y B = 0.1% TFA en 90% de

57

agua) para obtener 20 mg (45%) del compuesto del título como una mezcla 2:1 (A:B) de diastereómeros. Par A: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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 NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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 (brt, 1H), 3.21 (brt, 1H), 2.59 (s, 3H), 0.91 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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: calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ (M + H): 200.1081; hallada: 200.1081.

Ejemplo 12

Análisis de Unión del Transportador de Norepinefrina

[093] Los inhibidores a examinarse se disolvieron en una solución amortiguadora de incubación (50 mM Tris-HCl, 10% sacarosa, pH 7.4) en diluciones apropiadas. Se agregaron las soluciones inhibitorias a los pocillos de una placa de microvaloración ("*a microtiter plate*") (40 μL /pocillo) en triplicado. Cada pocillo de agente de prueba (y pocillos de control apropiados) se trató con una mezcla de preparación de membrana de células MDCK (22.4 μg de membrana), que expresan el transportador de norepinefrina humana ($B_{\text{max}} = 3.7$ pmol transportador de norepinefrina /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 horas sobre hielo. Una placa de filtro GF/C de 96 pocillos se pre-impregnó con solución amortiguadora de recubrimiento (0.5% polivinilpirrolidina y 0.1% Tween 20) durante 2 horas a temperatura de la sala. La placa de filtro pre-impregnada se lavó con solución amortiguadora de incubación (6 x 0.2 mL). Las reacciones NET se transfirieron a la placa de filtro recubierta y se filtraron. La placa de filtro se lavó (6 x 0.2 mL) con solución de lavado helada (50mM Tris-HCl, 0.9% NaCl, pH 7.4). La placa se secó de un día

para otro, se incubó brevemente con 25 µL de escintilante, y se leyó en un lector de placas Micro Beta.

Tabla 1. Afinidad NET de los Ejemplos 1-11

Ejemplo #	Afinidad NET, µM
1	17.94
2	<20
3	1.45
4	7.27
5	4.10
6	102.8
7	20.71
8	5.65
9	4.36
10	1.80
11	54.85

Ejemplos 13-15

Procedimiento General para [¹⁸F]Fluorinación mediante [¹⁸F]2-Fluoroetil Tosilato

Parte A - Preparación de [¹⁸F]2-fluoroetil tosilato

[094] Un cartucho de intercambio aniónico MP1, que contenía 1.000 mCi de [¹⁸F]NaF se eluyó con 0.20% K₂CO₃ acuoso (1.0 mL) en un matraz tratado con silano, de base cónica, de 25 mL, usando un sistema de manejo de líquido automático. La solución se evaporó aplicando una corriente suave de He_(g) calentada y aplicando vacío. El contenido del matraz se reconstituyó con 0.5 mL de MeCN, y el MeCN se retiró mediante He_(g) calentado, aplicando vacío para eliminar el H₂O residual (evaporación

azeotrópica). Se utilizó un frasquito Wheaton™ separado de 5 mL, de base cónica, para preparar una solución de 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosano (22.5 mg) (designado como Kryptofix™ y abreviado en lo sucesivo como K₂₂₂) y etilen di-(p-toluenosulfonato) (3.0 mg) en MeCN (1.0 mL). Los constituyentes del frasquito se transfirieron al matraz de 25 mL que contenía [¹⁸F]KF, y el matraz se puso en la cavidad de un horno microondas (modelo 520 Resonance Instruments, Skokie, Illinois) y se sometió a radiación con microondas durante 3 minutos con una configuración de potencia ("*a power setting* ") de 100 vatios. El contenido de frasquito de reacción con microondas se filtró a través de una resina de intercambio aniónico para retirar el ión de fluoruro residual y se recogió en un frasquito de reacción Wheaton™ de base cónica de 5 mL.

Parte B - [¹⁸F]Fluorinación mediante [¹⁸F]2-Fluoroetil Tosilato

[095] El producto de Parte A se transfirió a un frasquito de reacción Wheaton™ de base cónica de 5 mL, que contenía el producto de uno cualquiera de Ejemplo 8, Ejemplo 9 o Ejemplo 10 (4.0 mg) disuelto en DMSO anhidro (300 µL). El contenido del frasquito se calentó a 85°C durante 30 minutos y se enfrió 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 en forma de pera de 25 mL y se diluyó con H₂O (18.5 mL). El contenido del matraz en forma de pera se pasó a través de un cartucho Sep Pak™ C18 y el cartucho se enjuagó con H₂O (5.0 mL). El producto deseado se eluyó del cartucho con MeCN (3.0 mL) en un frasquito Wheaton™ de base cónica de 5 mL. La solución del producto se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C18(2) (250 x 10 mm, tamaño de partícula 5 micrones, tamaño del poro 100 Ångstrom) utilizando una gradiente 5.0%/minuto de 0-100% ACN que contenía 0.1% de ácido fórmico con un caudal de 2.0 mL/minuto. El producto se eluyó de la columna en 13-14 minutos y se recogió en el matraz en forma de pera. Se evaporó el solvente, calentando suavemente bajo

60

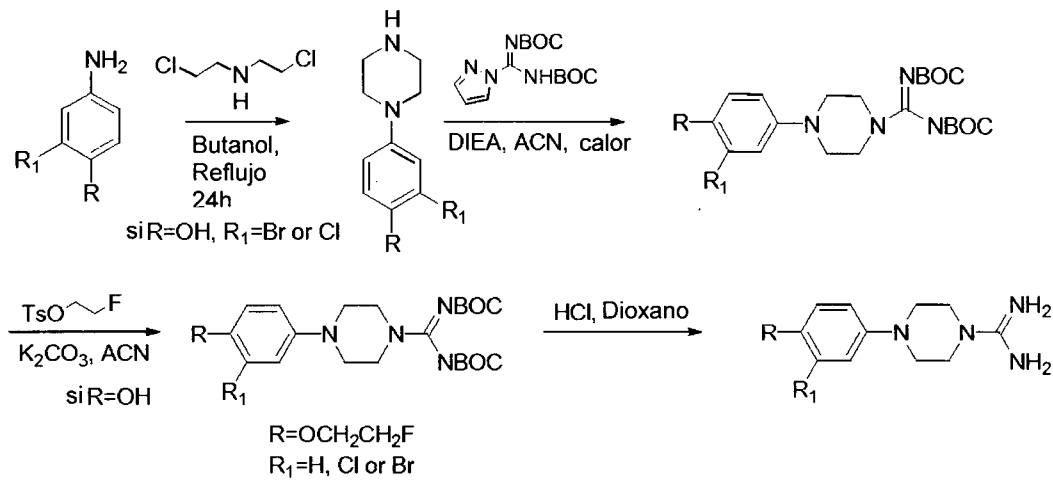
vacío. Se reconstituyó el contenido del matraz con 10% de solución de etanol acuoso para experimentos biológicos. El rendimiento del producto final fue de ~50 mCi (no corregido por desintegración). Los datos de rendimiento, corregidos por desintegración, y de pureza radioquímica se muestran en la Tabla 2. El tiempo de radiosíntesis y purificación fue de ~150 minutos.

Tabla 2. Rendimiento Radioquímico y Pureza

Ejemplo #	Ejemplo en frío #	Rendimiento radioquímico, %	Pureza radioquímica, %
13	8	7.4	100
14	9	10.0	100
15	10	5.0	100

Ejemplo 16 - 22 Síntesis de Piperazinas Fluorinadas

Síntesis General de Análogos CAAP Fluorinados



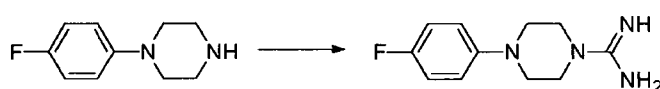
[096] Anilinas sustituidas pueden alquilarse con bis(2-cloroetil)amina a temperaturas elevadas para producir la fenil piperazina con el patrón de sustitución deseado en el anillo fenilo. El rendimiento de esta transformación es con frecuencia moderado a bajo (< 50% de rendimiento); sin embargo, en el comercio se dispone de varias fenilpiperazinas. La introducción de la fracción guanidina se llevó a cabo mediante la alquilación de la fracción piperazina con N,N'-bis(*terc*-butoxicarbonil-1H-pirazol) 1-carboxamidina. La desprotección de la funcionalidad guanidina

con HCl produjo los compuestos finales, que no contenían una fracción fluoroetoxi. Para los compuestos donde R se define como una fracción fluoroetoxi, la alquilación del precursor hidroxilo con fluoroetil tosilato proporciona el patrón de sustitución deseado. Típicamente los compuestos ^{18}F se elaboran mediante el desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente adecuado, por ejemplo, tosilato, mesilato, sulfonato de trifluorometano, nitro, trimetil amonio o un halogenuro. Alternativamente puede usarse así mismo como grupo saliente un sulfato cíclico o un epóxido. Generalmente estos compuestos se preparan de K^{18}F seco, altamente activado, que se hace "más caliente" por la adición de criptandos tales como krytofix[2.2.2]. La purificación se realiza generalmente mediante extracción de la sal con cromatografía de fase inversa (Sep-Pak).

[097] R, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del listado de H, OR_3 , F, Cl, Br, I, CH_2F , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$, alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$), arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_3$, CO_2R_3 , Im, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Im}$, y XIm. Im es una fracción de imagen y puede seleccionarse del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , y ^{131}I . R_3 puede seleccionarse del mismo listado que R- R_2 . Los radicales alquilo, arilo o heteroarilo, a su vez, pueden sustituirse con alquil($\text{C}_1\text{-C}_4$), Im, $-(\text{CH}_2)_n\text{Im}$, CO_2H , halógeno (F, Cl, Br, I), OH, NH_2 , COOH , Im, COOR , CONR_2 , SR, OR o NR_2 , en los cuales R puede ser hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo. Bajo condiciones fisiológicas, la funcionalidad guanidina/amidina de la invención puede protonarse; se incluyen igualmente las sales correspondientes de los compuestos (clorhidrato, bromohidruro, sulfato, nitrato, sulfonatos alquílicos/arílicos).

Ejemplo 16

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

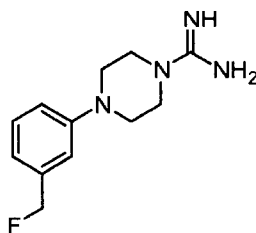


[098] A una solución de 4-(fluorofenil)piperazina (100 mg, 0.56 mmol)

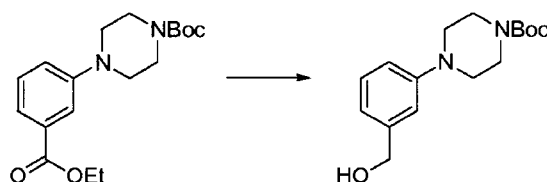
y diisopropiletilamina (106 μ L, 0.61 mmol) en ACN (2 mL) se agregó clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (89 mg, 0.61 mmol). La reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Se formó un precipitado, el cual se recogió mediante filtración y se lavó con ACN para obtener 4-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (119 mg, rendimiento 97%). ^1H NMR (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 NMR (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 NMR (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; hallada 223.1353.

Ejemplo 17

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



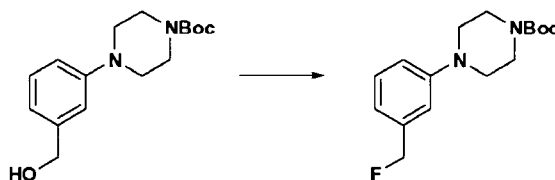
Síntesis de *terc*-butil éster de ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico



[099] A una solución de *terc*-butil éster de ácido 4-(3-formil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (2.0 g, 5.98 mmol) en THF (14 mL) a 0°C se agregó LAH (6.0 mL, solución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguida por extinción de H_2O (239 μ L), 15% NaOH (acuoso, 239 μ L), y H_2O (718 μ L). Concluidas las adiciones, la mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró luego sobre una almohadilla de celita. Se retiró el solvente del filtrado *in vacuo* para obtener *terc*-butil éster de ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico como un

sólido café (1.47 g, rendimiento del 84%), el cual se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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 *tert*-butil éster de ácido 4-(3-fluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxílico

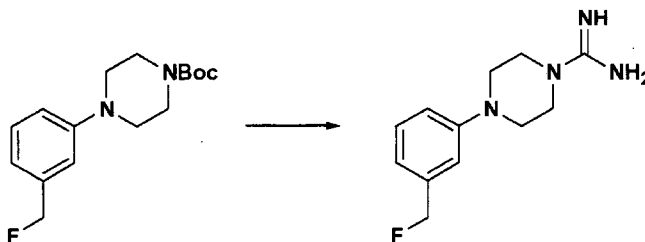


[0100] A una solución de *tert*-butil éster de ácido 4-(3-hidroximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (200 mg, 0.68 mmol), trietilamina (143 μL , 1.03 mmol), y tetrametiletilendiamina (10 μL , 0.07 mmol) en tolueno (2 mL) a 0°C se agregó cloruro de metanosulfonilo (79 μL , 1.03 mmol) gota a gota. Luego de concluida la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 minutos. Se agregó 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 *tert*-butil éster de ácido 4-(3-(metanosulfoniloximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico como un aceite de color café.

[0101] En un frasquito Wheaton® se agregó TBAF (268 mg, 1.03 mmol) a una solución de *tert*-butil éster crudo de ácido 4-(3-(metanosulfoniloximetil-fenil)-piperazin-1-carboxílico en ACN (2.3 mL). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 10 minutos antes de extinguirse 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 secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para obtener *tert*-butil 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboxilato junto con impurezas menores (201.3 mg, 100% de rendimiento crudo). ^1H NMR (300

MHz, DMSO- d_6): δ 7.29-7.24 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.86-6.84 (m, 1H), 5.34 (d, $J=48$ Hz, 2H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.13-3.10 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

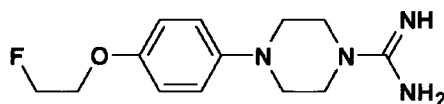
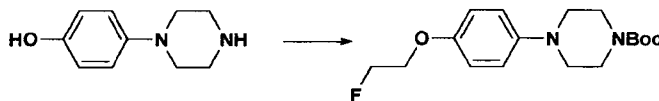
Síntesis de 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboximidamida



[0102] *Terc*-butil 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-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 de la sala. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se re-disolvió en ACN (2 mL). Se agregaron 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 siguiente día, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite crudo, el cual se purificó mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21.2 mm, método de gradiente 0-100% B durante 14 minutos, donde B = 90% ACN en agua usando 0.1% TFA como modificador y A= agua usando 0.1% TFA como modificador) con un caudal de 20 mL/minuto para aislar 4-(3-(fluorometil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (42.7 mg, 23% de rendimiento aislado en 4 pasos). ¹H NMR (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); ¹³C NMR (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 C₁₂H₁₇FN₄: 237.15100; hallada 237.1514.

Ejemplo 18

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

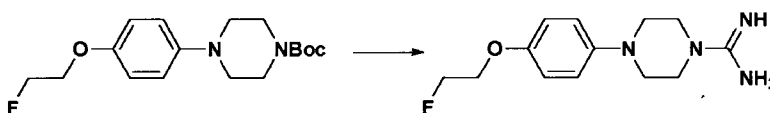
Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato

[0103] A una solución de 4-hidroxifenilpiperazina (2.0 g, 11.22 mmol) en agua (56 mL) se agregó NaOH (673 mg, 16.83 mmol), seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (2.7 g, 12.34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger *tert*-butil 4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-carboxilato como un sólido color café claro (3.1 g, 99% de rendimiento), el cual se lavó con agua (50 mL) y se llevó al siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (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 NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 153.8, 151.4, 144.0, 118.5, 115.4, 78.8, 50.3, 28.0.

[0104] A una solución de *tert*-butil 4-(4-hidroxifenil)-piperazin-1-carboxilato (1.0 g, 3.59 mmol) en DMSO (12 mL) se agregaron carbonato de potasio (745 mg, 5.39 mmol), yoduro de potasio (18 mg, 0.11 mmol) y 1-bromo-2-fluoroetano (294 μL , 3.95 mmol). La reacción se agitó a 50°C de un día para otro. Al día siguiente, se agregaron cantidades adicionales de carbonato de potasio (745 mg, 5.39 mmol), 1-bromo-2-fluoroetano (134 μL , 1.79 mmol), y yoduro de potasio (18 mg, 0.11 mmol). Se continuó agitando la mezcla de reacción a 50°C. Después de 5 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala, se extinguió 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 de color café. El material crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (1:4 hexanos: EtOAc) para obtener *tert*-butil 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil) piperazin-1-carboxilato como un sólido blanco (440 mg, 38% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 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); ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -222.04 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 153.8, 152.1, 145.5, 117.9, 115.1, 83.2 (81.1), 78.9, 67.4 (67.2), 49.7, 43.2, 28.0; HRMS calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3$: 325.19220; hallada 325.19230.

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



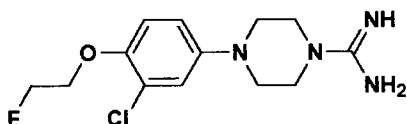
[0105] Una solución de *tert*-butil 4-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboxilato (440 mg, 1.36 mmol) en 4.0 M HCl en dioxano (7 mL) se agitó durante 30 minutos a temperatura de la sala. Se formó un precipitado, el cual se recogió mediante filtración y se lavó con dioxano para obtener el producto deseado como un polvo blanco. El material crudo se purificó en HPLC preparativa usando un método 0-100%B durante 14 minutos (% B = 0.1%TFA en 90% ACN). Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron de un día para otro para proporcionar 1-(4-(2-fluoroetil)fenil)-piperazina como una torta blanca de sal TFA (362 mg, 79% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 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) ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -222.07 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): 152.5, 144.5, 118.0, 115.2, 83.3 (81.1), 67.4 (67.2), 46.7, 42.8; HRMS calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$: 225.13977; hallada: 225.13961.

[0106] A una solución de 1-(4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina (50 mg, 0.15 mmol) y diisopropiletilamina (59 μL , 0.34 mmol) en ACN (1 mL) se

agregó 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (25 mg, 0.17 mmol). La reacción se agitó a temperatura de la sala durante 1 hora, se monitoreó mediante LC-MS. A continuación 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 NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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 NMR (DMSO-*d*₆): 8-222.037 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 156.0, 152.2, 144.9, 119.2, 115.1, 82.2 (81.1), 67.4 (67.2), 48.9, 44.9; HRMS calculada para C₁₂H₁₇FN₂O: 267.16157; hallada 267.16146.

Ejemplo 19

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

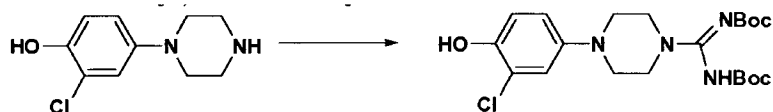


Síntesis de 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-carboximidamida



[0107] A una solución de 4-amino-2-clorofenol (1.0 g, 6.97 mmol) en *n*-butanol (2 mL) se agregó clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (1.2 g, 6.97 mmol). Luego de concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 horas. Se agregó Na₂CO₃ sólido (740 mg, 6.97 mmol) a la mezcla de reacción caliente en una porción y se continuó agitando la mezcla de reacción a reflujo. Después de 7 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se recogió 2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenol mediante filtración. El sólido color púrpura se lavó con heptanos antes de proceder al siguiente paso sin purificación adicional (554 mg, 37% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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*-butil (4-(3-cloro-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato



[0108] A una solución de 2-cloro-4-(piperazin-1-il)fenol (200 mg, 0.94 mmol) y diisopropiletilamina (180 μ L, 1.03 mmol) en DMF (3 mL) se agregó *tert*-butil (1H-pirazol-1-il)metanodiilidendicarbamato (321 mg, 1.03 mmol). Después de agitar a temperatura de la sala durante 1.5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 20 mL). Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar un aceite crudo. La purificación del material crudo usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 20 a 100% EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butil (4-(3-cloro-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato como un aceite, el cual se cristalizó luego de reposar (186 mg, 43% de rendimiento). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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 NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): 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 calculada para C₂₁H₃₁ClN₄O₅: 455.20557; hallada 455.20573.

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

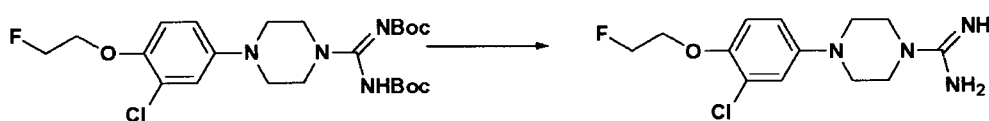


[0109] A una solución de *tert*-butil (4-(3-cloro-4-hidroxifenil) piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato (182 mg, 0.40 mmol) en DMSO (4 mL) se agregaron carbonato de potasio (83 mg, 0.60 mmol), yoduro de potasio (3 mg, 0.02 mmol), y 1-bromo-2-fluoroetano (33 μ L, 0.44 mmol). Luego de

concluidas las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 4.5 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se extinguió 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 secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar un aceite crudo.

[0110] La 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 minutos, donde B = 90% 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/minuto para obtener *terc*-butil (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato como un sólido blanco (28.8 mg, 12% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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 NMR (282.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ -222.03 (m, 1F); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): 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). Es también visible una menor población rotomérica; HRMS calculada para C₂₃H₃₄ClFN₄O₅: 501.22745; hallada 501.2272.

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

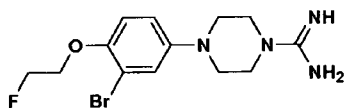


[0111] *Terc*-butil (4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato (26 mg, 0.05 mmol) se disolvió en una solución

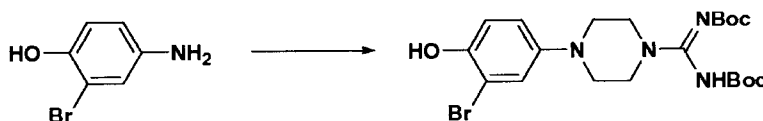
4.0 M de HCl en dioxano (0.5 mL) y se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Al día siguiente la mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite crudo. La purificación del material crudo mediante HPLC usando una columna Phenomenex Luna C-18 (2) (10 μ , 250 x 21.2 mm, método de gradiente 0-100% B durante 14 minutos, donde B = 90% ACN en agua usando 0.1% TFA como modificador y A= agua usando 0.1% TFA como modificador) con un caudal de 20 mL/minuto proporcionó 4-(3-cloro-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (22 mg). ^1H NMR (DMSO- d_6): 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); ^{19}F NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -222.03 (m, 1F) ^{13}C NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): 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 calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$: 301.12259; hallada 301.1225.

Ejemplo 20

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



Síntesis de *terc*-butil (4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidencarbamato



[0112] A una solución del 4-amino-2-bromofenol (1.0 g, 5.32 mmol) en *n*-butanol (5 mL) se agregó clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina (949 mg, 5.32 mmol). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 60 horas. Se agregó Na_2CO_3 sólido (564 mg, 5.32 mmol) a la mezcla de reacción caliente en una porción y la mezcla de reacción se continuó agitando a reflujo. Después de 7 horas la mezcla de

reacción se enfrió a temperatura de la sala y se recogió 2-bromo-4-(piperazin-1-il)fenol mediante filtración. El sólido color púrpura se lavó con heptanos antes de proceder al siguiente paso sin purificación adicional.

[0113] A una solución de 2-bromo-4-(piperazin-1-il)fenol (500 mg, 1.95 mmol) y diisopropiletilamina (373 μ L, 2.14 mmol) en DMF (6 mL) se agregó el *tert*-butil (1H-pirazol-1-il)metanodiilidendicarbamato (664 mg, 2.14 mmol). Luego de agitar a temperatura de la sala durante 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50mL). 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 crudo empleando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 100% EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butil (4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato, el cual se obtuvo como una espuma blanca (171 mg, 40% de rendimiento). ¹H NMR (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); ¹³C (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); es también visible una población rotomérica menor; HRMS calculada para C₂₁H₃₁BrN₄O₅: 499.15506; hallada 499.15446.

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



[0114] A una solución de *tert*-butil (4-(3-bromo-4-hidroxifenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato (110 mg, 0.22 mmol) en DMSO

(2.2 mL) se agregaron carbonato de potasio (46 mg, 0.33 mmol), yoduro de potasio (2 mg, 0.01 mmol), y 1-bromo-2-fluoroetano (18 μ L, 0.24 mmol). Concluidas las adiciones, la mezcla de reacción se agitó a 50°C. Después de 6 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura de la sala y se extinguió con agua (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4x 20mL) y todas las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50mL), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar un aceite crudo.

[0115] La 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 minutos, donde B = 90% 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/minuto proporcionó *terc*-butil (4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato como un sólido blanco (19 mg, 15% de rendimiento). ¹H NMR (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); ¹⁹F NMR (282.4 MHz, DMSO-*d*₆): δ -222.03 (m, 1F); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): 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 calculada para C₂₃H₃₄BrFN₄O₅: 501.22745; hallada 501.2272.

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

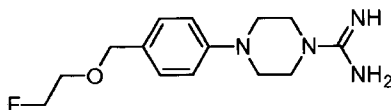


[0116] *Terc*-butil (4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazin-1-il)metanodiilidendicarbamato (26 mg, 0.044 mmol) se disolvió en una solución 4.0 M de HCl en dioxano (0.6 mL) y se agitó a temperatura de la

sala de un día para otro. Al día siguiente la mezcla de reacción se concentró y se purificó 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 minutos, donde B = 90% 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/minuto, lo cual proporcionó 4-(3-bromo-4-(2-fluoroetoxi)fenil)piperazina-1-carboximidamida como un sólido blanco (7.4 mg, 44% de rendimiento). ^1H NMR (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 NMR (282.4 MHz, DMSO- d_6): δ -222.03 (m, 1F); ^{13}C NMR (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 calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}$: 301.12259; hallada 301.1225.

Ejemplo 21

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



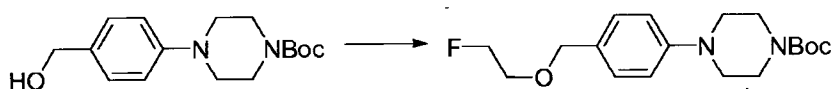
Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato



[0117] A una solución helada (0°C) de *tert*-butil 4-(4-formilfenil)piperazin-1-carboxilato (1.0 g, 3.44 mmol) en éter (17 mL) y THF (3 mL) se agregó 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 celita y se concentró para obtener *tert*-butil 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato como un sólido anaranjado (1 g) ^1H NMR (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,

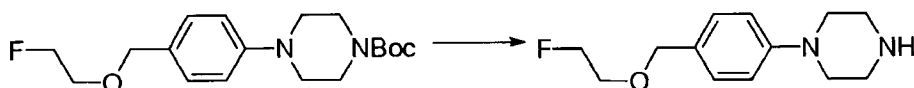
5.1 Hz), 3.14 (dd, 4H, $J = 5.2, 5.0$ Hz), 1.49 (m, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 154.94, 151.11, 132.92, 128.59, 116.84, 80.14, 65.24, 49.66, 43.48, 28.64; fueron también visibles poblaciones rotoméricas menores; HRMS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 293.185969; hallada 293.18590.

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



[0118] A una solución de *tert*-butil 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato (100 mg, 0.34 mmol) en THF (1 mL) se agregaron trifenilfosfina (135 mg, 0.51 mmol), 2-fluoroetanol (24 μL , 0.41 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (99 μL , 0.51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Al día siguiente la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para obtener un aceite crudo. La purificación del material crudo usando cromatografía en gel de sílice (gradiente de 0% a 100% EtOAc en hexanos) proporcionó *tert*-butil 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato como un aceite incoloro (26 mg, 22% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 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); ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -223.01 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 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 calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_5$: 339.20785; hallada 339.20790.

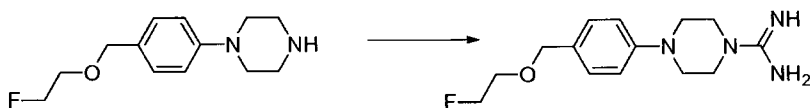
Síntesis de clorhidrato de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)-fenil)piperazina



[0119] *Terc*-butil 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboxilato

(100 mg, 0.29 mmol) se disolvió en una solución 4.0M de HCl en dioxano (1 mL) y se agitó a temperatura de la sala. Después de 1 hora, se recogió clorhidrato de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)-fenil)piperazina como un sólido blanco mediante filtración (74 mg, 91% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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, 4H); ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -221.40 (m, 1F); ^{13}C NMR (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 calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$: 239.15542; hallada 239.15540.

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



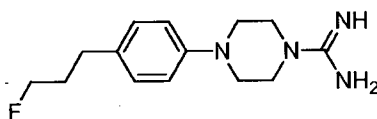
[0120] A una solución de clorhidrato de 1-(4-((2-fluoroetoxi)metil)-fenil)piperazina (50 mg, 0.12 mmol) y diisopropiletilamina (67 μL , 0.38 mmol) en DMF (1 mL) se agregó clorhidrato de 1*H*-pirazol-1-carboximidamida (29 mg, 0.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró a un aceite crudo, el cual 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 minutos, donde B = 90% 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, lo cual proporcionó 4-(4-((2-fluoroetoxi)metil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (20 mg, 41% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 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); ^{19}F NMR (282.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -221.39 (m, 1F); ^{13}C NMR (75.5

75

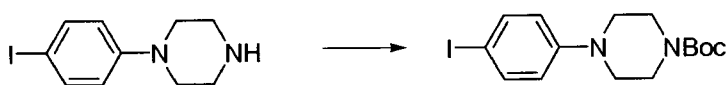
MHz, DMSO- d_6): δ 156.1, 149.8, 128.9, 115.4, 84.1 (81.9), 71.8, 68.6 (68.4), 47.5, 44.7; HRMS calculada para $C_{14}H_{21}FN_4O$: 281.177216; hallada 281.17720.

Ejemplo 22

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

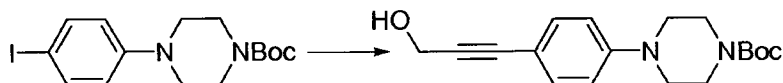


Síntesis de *tert*-butil 4-(4-iodofenil)piperazin-1-carboxilato



[0121] A una solución de clorhidrato de 4-yodofenilpiperazina (1.0 g, 3.08 mmol) en agua (15 mL) se agregó hidróxido de sodio (246 mg, 6.16 mmol), seguido por di-*tert*-butil dicarbonato (740 mg, 3.39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala de un día para otro. Al día siguiente, la mezcla de reacción se filtró para recoger *tert*-butil 4-(4-yodofenil) piperazin-1-carboxilato como un sólido café claro (1.1 g, 92% de rendimiento), el cual se lavó con agua (50 mL) y se tomó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 6.68 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 3.57 (dd, 4H, $J=5.2, 5.0$ Hz), 3.11 (dd, 4H, $J=4.9, 4.9$ Hz), 1.49 (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 151.1, 138.1, 118.8, 82.3, 80.2, 67.3, 49.2, 28.7; HRMS calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_5$: 389.07205; hallada 389.07165.

Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxiprop-1-inil)fenil)piperazin-1-carboxilato



[0122] A una suspensión de *tert*-butil 4-(4-yodofenil)piperazin-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 agregó DMF (400 μL) y yoduro de cobre (1 mg, 0.005 mmol). La mezcla de reacción se

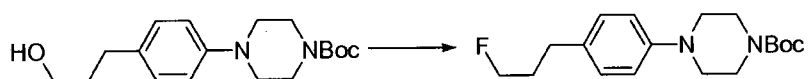
agitó a temperatura de la sala durante 24 horas. Al día siguiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó empleando cromatografía en gel de sílice (método de gradiente 0%-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxi-*prop*-1-*inil*)fenil)piperazin-1-carboxilato como un sólido amarillo (92 mg, 75% de rendimiento basado en el material de partida recuperado). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 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); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 150.9, 132.8, 115.5, 113.1, 85.9, 80.0, 51.7, 48.4, 44.8, 28.4; HRMS calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 317.18597; hallada 317.1861.

Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxi-*prop*il)fenil)piperazin-1-carboxilato



[0123] A una solución de *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxi-*prop*-1-*inil*)fenil)piperazin-1-carboxilato (3.2 g, 10.11 mmol) en EtOH (253 mL) se agregó EtOAc (200) y Pd/C (10% mol en carbón, 3.2 g). La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de una atmósfera de H_2 de un día para otro. Al día siguiente, se retiró el catalizador de la mezcla de reacción mediante filtración sobre una almohadilla de celita y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite crudo. La purificación del material crudo utilizando cromatografía en gel de sílice (método de gradiente de 0%-100% EtOAc en hexanos) produjo *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxi-*prop*il)fenil)piperazin-1-carboxilato como un sólido blancuzco (2.3 g, 71% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 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); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): 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 $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 321.21727; hallada 321.2174.

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



[0124] A una solución de deoxofluór (152 μ L, 0.69 mmol) en DCM (1.0 mL) a -78°C se agregó *tert*-butil 4-(4-(3-hidroxipropil)fenil)piperazin-1-carboxilato (200 mg, 0.625 mmol), disuelto en DCM (1.0 mL). Luego de agitar a 0°C durante 1 hora la mezcla de reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado, 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 para obtener un aceite crudo. El material crudo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (gradiente 0% -100% de EtOAc en hexanos) para obtener *tert*-butil 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboxilato (78 mg, 46% del rendimiento fue sobre el material de partida recuperado). ^1H NMR (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 NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -220.02 (m, 1F); ^{13}C NMR (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 calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2$: 323.212933; hallada 323.21320.

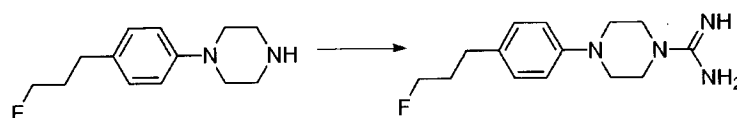
Síntesis de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina



[0125] *Tert*-butil 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-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 de la sala. Después de 1 hora, se recogió clorhidrato de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina como un sólido blanco mediante filtración (63 mg). ^1H NMR (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 NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -217.98 (m, 1F); ^{13}C NMR (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; hallada 223.16060.

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

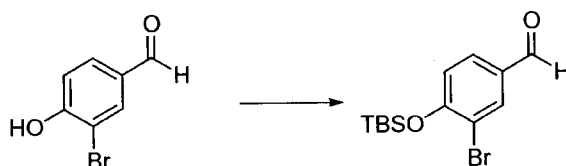


[0126] A una solución de clorhidrato de 1-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazina (50 mg, 0.22 mmol) y diisopropiletilamina (82 μL , 0.47 mmol) en DMF (1 mL) se agregó clorhidrato de 1H-pirazol-1-carboximidamida (36 mg, 0.25 mmol). Luego de agitar a temperatura de la sala durante 9 hora, la mezcla de reacción 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 40 minuto, donde B = 90% ACN en agua usando 0.1% TFA como modificador y A = agua usando 0.1% TFA como modificador) con un caudal de 20 mL/minuto, lo cual proporcionó 4-(4-(3-fluoropropil)fenil)piperazin-1-carboximidamida como un sólido blanco (36 mg, 42% de rendimiento). ^1H NMR (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 NMR (282.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -217.97 (m, 1F); ^{13}C NMR (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 calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{FN}_4$: 265.18230; hallada 265.18240.

Ejemplos 23 y 24

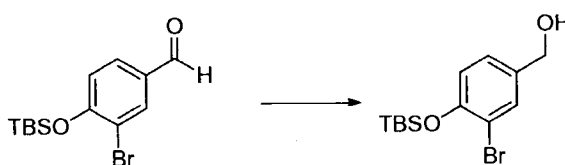
Síntesis de clorhidrato de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina y clorhidrato de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F]fluoropropoxi)-bencil]-guanidina

Part A - Síntesis de 3-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído



[0127] A una solución de 3-bromo-4-hidroxi-benzaldehído (7.14 g, 35.52 mmol) disuelto en DMF (35.5 mL) se agregó imidazol (5.80 g, 85.24 mmol) y TBDMS-Cl (6.42 g, 42.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas 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 en gel de sílice proporcionó 3-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído como un aceite amarillo (5.13 g, 46% de rendimiento). ¹H NMR (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 NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 189.8, 158.3, 135.5, 131.5, 130.5, 120.2, 116.6, 25.8, 18.6, -4.0.

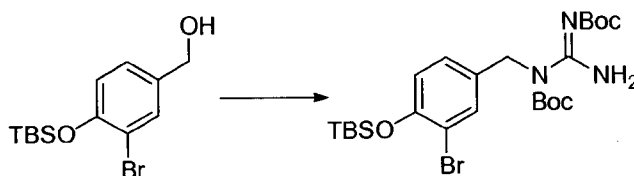
Parte B - Síntesis de [3-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol



[0128] A una solución helada (0°C) de 3-bromo-4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-benzaldehído (5.13 g, 16.33 mmol) disuelto en MeOH (16.5 mL) se agregó Na₂BH₄ (0.309 g, 8.17 mmol) en porciones. Luego de agregar la totalidad del agente reductor, la mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 30 minutos antes de extinguirse con agua (15 mL). Se retiró MeOH *in vacuo* y se agregó DCM (20 mL) a la mezcla de reacción cruda restante. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Mg₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite crudo. La purificación utilizando cromatografía en gel de

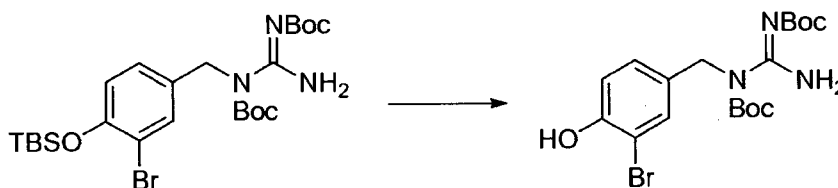
sílice proporcionó [3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol como un aceite incoloro (4.22 g, 82% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.55 (m, 1H), 7.17 (dd, $J= 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 1.05 (s, 9H), 0.26 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 152.4, 135.3, 132.5, 127.3, 120.5, 115.6, 64.6, 26.0, 18.6, -4.0.

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



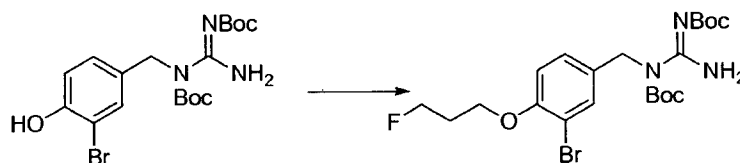
[0129] A una solución de [3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-metanol (3.11 g, 9.84 mmol) disuelto en THF (98.4 mL) se agregaron PPh_3 (3.87 g, 14.76 mmol), 1,3 bis(*tert*-butoxi-carbonil)guanidina (3.83 g, 11.81), y DIAD (2.86 mL, 14.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de la sala durante 30 minutos antes de concentrarla *in vacuo*. El aceite amarillo resultante se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos: EtOAc) para proporcionar 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil)-[3-bromo-4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-bencil]-guanidina (5.14 g, 94% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.48 (br s, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.12 (dd, $J= 3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 1.55 (s, 9H) 1.34 (s, 9H), 1.03 (s, 9H), 0.24 (s, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 155.0, 151.8, 133.3, 133.0, 127.7, 120.2, 115.0, 84.6, 46.8, 28.5, 28.1, 26.0, 18.6, -4.0.

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



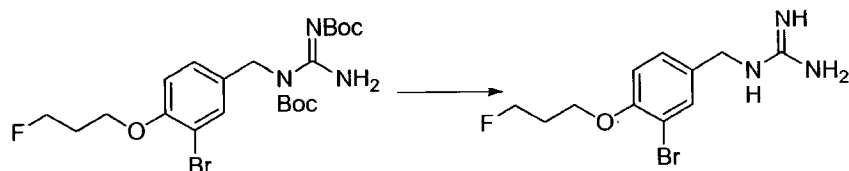
[0130] A una solución de AA (5.14 g, 9.22 mmol) disuelto en THF (92.2 mL) se agregó una solución de TBAF (18.56 mL de una solución 1M de THF, 18.46 mmol) gota a gota. Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura de la sala durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir un aceite crudo, el cual se purificó usando cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos:EtOAc) para producir un sólido blanco (3.52 g, 88% de rendimiento). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9.48 (br s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=3.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 1.52 (s, 9H) 1.42 (s, 9H).

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



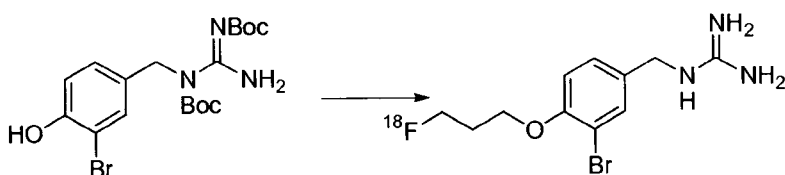
[0131] A una solución de fenol (300 mg, 0.677 mmol) disuelto en DMF (7 mL) se agregó 1-bromo-3-fluoropropano (123.16 mg, 0.880 mmol) y K_2CO_3 (140.3 mg, 1.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2.5 horas antes de extinguirse con agua (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para producir un aceite amarillo. La purificación del material crudo usando cromatografía en gel de sílice produjo 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina (208.5 mg, 61% de rendimiento). ^1H NMR (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 NMR (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 NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ -222.68 (m, 1F).

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



[0132] Una solución de 1,3-bis(*tert*-butoxi-carbonil-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina (250.6 mg, 50 mmol) en 4N HCl en dioxano (6 mL) se calentó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y ACN (1 mL) y se liofilizó para proporcionar clorhidrato de N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxi)-bencil]-guanidina como un sólido blanco (169.1 mg, 99% de rendimiento). ^1H NMR (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 = 6Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.15 (t, J = 6Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 2H).

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



[0133] A una solución de fenol (3 mg, 6.77 μmol) disuelto en acetonitrilo (0.7 mL) se agregó sulfonato de 3-[^{18}F]fluoropropiltolueno (350uCi) y K_2CO_3 (1.40mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 45 minutos y se enfrió a temperatura de la sala. El solvente se evaporó en una corriente de nitrógeno caliente bajo vacío parcial. Se agregó 4N HCl en dioxano (1.0 mL) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción diluída con agua (15 mL) se depositó en un cartucho de fase inversa (C-18). Se retiraron las sales lavando la columna con agua destilada, y el compuesto se eluyó con acetonitrilo puro (2.0 mL). Una alícuota se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir una muestra de aproximadamente 10mCi de clorhidrato puro de N-[3-bromo-4-(3-[^{18}F] fluoropropoxi)-bencil]-guanidina.

Ejemplo 25 – Preparación de los Animales

[0134] Ratas macho Sprague Dawley (300-500 g, Taconic), conejos macho Nueva Zelandia (3-4 kg, Covance) y primates macho no humanos (NHP, macacos cinomolgus 2-4 kg) se utilizaron en este estudio en concordancia con nuestro Comité Institucional de Uso y Cuidado Animal. En estudios de biodistribución de tejido y generación de imágenes, las ratas se anestesiaron con pentobarbital sódico (50 mg/kg, i.p.) y la vena femoral izquierda se canalizó con un tubo PE50 para inyección del medicamento. Los conejos se sedaron previamente con acepromazina (0.75 mg/kg i.m.) y luego se anestesiaron con ketamina (40 mg/kg, i.m.) y xilazina (8 mg/kg, i.m.). La vena marginal de la oreja se intubó para inyección del medicamento. Los primates no humanos (NHPs) se anestesiaron con acepromazina (0.3 mg/kg, i.m.) y ketamina (10 mg/kg, i.m.), se intubaron oralmente y se mantuvieron con isoflurano (0.4-1.5%). La vena safena en las piernas se intubó para inyección del medicamento. Se administraron dosis adicionales de anestésicos, según fuera necesario.

Biodistribución de Tejido en Ratas y Conejos

[0135] Luego de la anestesia e intubación de la vena, cada animal recibió una inyección rápida de agente marcado con ^{18}F , mediante el catéter venoso. Las ratas y conejos fueron sometidos a eutanasia luego de la inyección y se tomaron muestras de la sangre, corazón, pulmón, hígado, bazo, riñón, fémur y músculo. Todas las muestras se pesaron y contaron con respecto a radioactividad (Wallac Wizard 1480, PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT). La cantidad neta de actividad administrada en cada animal se calculó restando las actividades residuales en la jeringa y el catéter venoso. La absorción de tejido de cada agente se determinó como la dosis porcentual (%) inyectada por gramo de tejido (%ID/g).

Generación de Imágenes PET Cardíacas en Animales

[0136] Se efectuó generación de imágenes cardíacas PET en ratas anestesiadas, conejos y primates no humanos (NHP). Cada animal se anestesió y se le implantó un catéter venoso para la inyección del agente de generación de imágenes. Luego se puso el animal en una cámara microPET (Focus220, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN) para generación de imágenes cardíacas. El agente marcado se inyectó por vía intravenosa y los animales se examinaron hasta 120 minutos.

Reconstrucción y Análisis de Imágenes

[0137] Luego de la adquisición, la imágenes se reconstruyeron en una matriz de 256 x 256 pixels con 95 placas transversales usando el algoritmo de retroproyección filtrada y se corrigieron con respecto a la desintegración (microPET Manager y ASIPro, CTI Molecular Imaging, Inc. Knoxville, TN). El tamaño del pixel fue de 0.47 mm y el espesor de la placa fue de 0.80 mm. Las imágenes se reorientaron con respecto al eje cardíaco y seguidamente se generaron marcos de imágenes cardíacas tomográficas en serie durante cada período de 10 minutos desde 5 a 125 minutos.

[0138] Figuras 1 y 2 representan las imágenes derivadas de la exploración cardíaca de acuerdo con la invención.

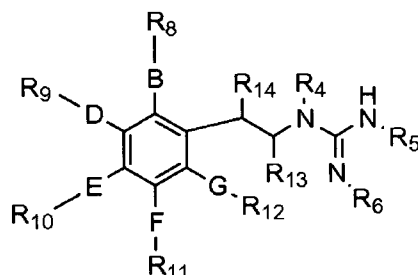
[0139] Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la especificación que antecede se incorporan aquí por referencia. Aunque la invención se ha descrito en conexión con incorporaciones específicas preferidas, debe entenderse que la invención, tal como se reivindica, no debe limitarse indebidamente a tales incorporaciones específicas. Por supuesto, varias modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención, que son obvias a los expertos en los campos relevantes, tienen

85

como finalidad incluirse en el ámbito de las siguientes reivindicaciones.

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto que tiene la siguiente Estructura Delta:



en donde los grupos conectores B, D, E, F, y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, ariloxi, alcoxialquilo, tioalquilo, y heterociclilo;

R₈ a R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR₃, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, alquil(C₁-C₄), arilo, heteroarilo, C(=O)R₃, CO₂R₃, y la fracción de imagen Im; y

R₃, R₄, R₅, y R₆ se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, alquilamino, alquiloxi, y ariloxi.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el citado compuesto incluye por lo menos una Im, unida a por lo menos uno de los citados grupos conectores B, D, E, F o G.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno o más de los radicales alquilo, arilo o heteroarilo se sustituyen con un grupo funcional seleccionado del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OH, NH₂, COOH, Im, COOR, CONR₂, SR, OR, NHC(=NH)NH₂, NHC(=O)NH₂, NHC(=O)NR₂, C(=NH)NH₂, C(=NR)NR₂ y NR₂;

y en donde R y R₂ se seleccionan del grupo conformado por hidrógeno, alquilo, arilo o alquilarilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dos cualesquiera de

R_4 , R_5 , R_6 , R_{13} , o R_{14} pueden formar una estructura cíclica seleccionada del grupo conformado por un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{X}=\text{CH}-$, y $-\text{X-CH}=\text{CH}-$,

en donde X se selecciona del grupo conformado por O, NH, N=, y NR_7 , y R_7 se seleccionan del grupo conformado por radicales alquilo, arilo y heteroarilo.

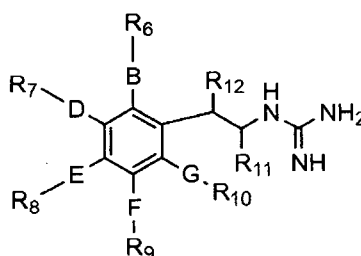
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde uno o más de R_8 - R_{12} es una fracción de imagen, y uno de los citados grupos conectores B, D, E, F o G, que une la citada fracción de imagen al anillo fenilo, contiene por lo menos un átomo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde la citada fracción de imagen Im se selecciona del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{153}Gd , y ^{111}In .

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno o más de los radicales alquilo, arilo o heteroarilo de R_3 - R_6 puede sustituirse con varios grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , COOH, Im, COOR_{15} , $\text{CON}(\text{R}_{15})_2$, SR_{15} , OR_{15} , $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{15})_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NR}_{15})\text{N}(\text{R}_{15})_2$ y $\text{N}(\text{R}_{15})_2$,

en donde R_{15} se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo, arilo y alquilarilo.

8. Un compuesto que tiene la siguiente Estructura II:



en donde los grupos conectores B, D, E, F y G se seleccionan independientemente del grupo conformado por un enlace, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, heteroarilo, alcoxi, alquilamino, ariloxi, alcoxialquilo, y heterocíclico; y

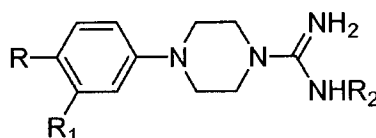
R_6 a R_{12} se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, CF_3 , Br, I, alquil(C_1 - C_4), arilo, heteroarilo, $C(=O)R_4$, CO_2R_4 , $N(R_4)_2$, CN, $C(=NH)NHR_5$, $C(=O)NHR_5$, $NHC(=O)NR_5$, $NHNR_5$, SO_2OR_5 , e Im,

en donde R_4 y R_5 se seleccionan del grupo conformado por radicales H, alquilo, arilo y heteroarilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde uno o más R_6 - R_{10} es una fracción de imagen, y uno de los citados elementos conectores B, D, E, F o G, que une la citada fracción de imagen al anillo fenilo, contiene por lo menos un átomo.

10. El compuesto de la reivindicación 8, en donde la citada fracción de imagen se selecciona del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , ^{111}In , y ^{90}Y .

11. Un compuesto que tiene la siguiente Estructura Chi:



en donde R, R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_3 , F, Cl, Br, I, CH_2F , OCH_2CH_2F , alquil(C_1 - C_4), arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, $C(=O)R_3$, CO_2R_3 , Im, y OCH_2CH_2Im ; y

en donde R_3 se selecciona del grupo conformado por los radicales H, alquilo, arilo y heteroarilo.

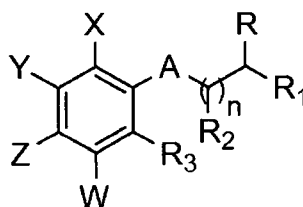
12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde Im se selecciona del

grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , y ^{131}I .

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde uno de los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo se sustituye con un grupo funcional seleccionado del grupo conformado por F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , COOH , Im, COOR_4 , $\text{CON}(\text{R}_4)_2$, SR_4 , OR_4 , $\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NR}_4)\text{N}(\text{R}_4)_2$ y $\text{N}(\text{R}_4)_2$,

en donde R_4 se selecciona del grupo conformado por radicales hidrógeno, alquilo, arilo y alquilarilo.

14. Un compuesto que tiene la siguiente Estructura Alpha:



en donde $n = 0, 1, 2$ o 3 ; y R , R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , F, Cl, Br, I, CF_3 , $\text{alquil}(\text{C}_1\text{-C}_4)$, arilo, heteroarilo, $\text{C}(=\text{O})\text{R}_4$, CO_2R_4 , $\text{N}(\text{R}_4)_2$, CN, $\text{C}(=\text{NR}_4)\text{OR}_5$, $\text{NR}_4(\text{C}(=\text{NR}_5)\text{NHR}_6)$, $\text{C}(=\text{NR}_4)\text{NHR}_5$, $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_4$, $\text{NR}_4\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5$, NR_4NR_5 , SO_2OR_4 , e Im,

en donde R_4 , R_5 , y R_6 se seleccionan del grupo conformado por radicales H, alquilo, arilo y heteroarilo;

W, X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo conformado por H, OR_4 , $\text{N}(\text{R}_4)_2$, F, Cl, Br, I, CF_3 , Im, arilo, y heteroarilo; y

A es O o está ausente.

15. El compuesto de la reivindicación 14 en donde dos cualesquiera de R_4 , R_5 , o R_6 forman una estructura cíclica seleccionada del grupo conformado por $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{X}=\text{CH}-$, y $-\text{X-CH}=\text{CH}-$,

en donde X se selecciona del grupo conformado por O, NH, N=, y NR_7 , y

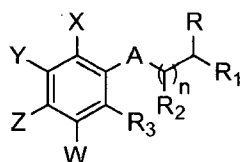
en donde R_7 se selecciona del grupo conformado por radicales alquilo, arilo y heteroarilo.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde uno o más $R_4 - R_7$ pueden sustituirse con varios grupos funcionales seleccionados del grupo conformado por 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 se selecciona del grupo de los radicales hidrógeno, alquilo, arilo y alquilarilo.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en donde Im se selecciona del grupo conformado por ^{18}F , ^{76}Br , ^{124}I , ^{131}I , ^{99m}Tc , ^{153}Gd , y ^{111}In .

18. Un compuesto que tiene la siguiente Estructura Alpha:



donde X, W, R y R_3 son hidrógeno;

R_1 es $NHC(=NH)NH_2$;

el grupo conector A y R_1 se conectan directamente por un puente etileno;

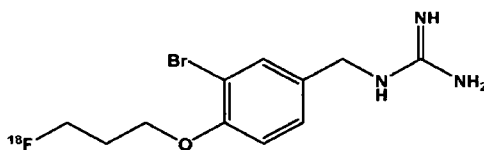
Y es Br;

Z es OCH_2CH_2Im ; y

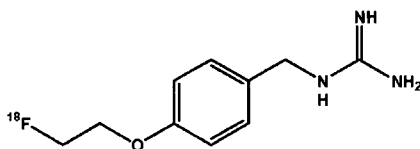
Im es ^{18}F .

19. El compuesto de la reivindicación 14, que comprende además el grupo conector Q entre Y y Z; en donde Q se selecciona del grupo conformado por CH, CH_2 , N, NH, y O.

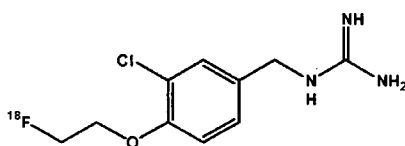
20. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



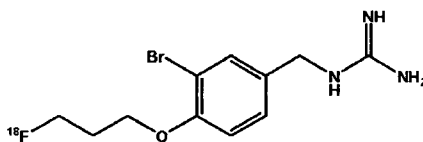
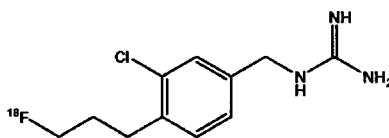
21. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



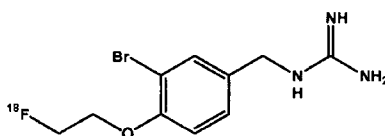
22. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



23. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



24. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



25. Un método para tomar imágenes de inervación cardíaca, método que comprende los pasos de:
- administrar a un paciente una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 20;
 - detectar la radiación gamma emitida por el citado compuesto; y
 - formar una imagen a partir de ella.

92

1/2

FIG. 1

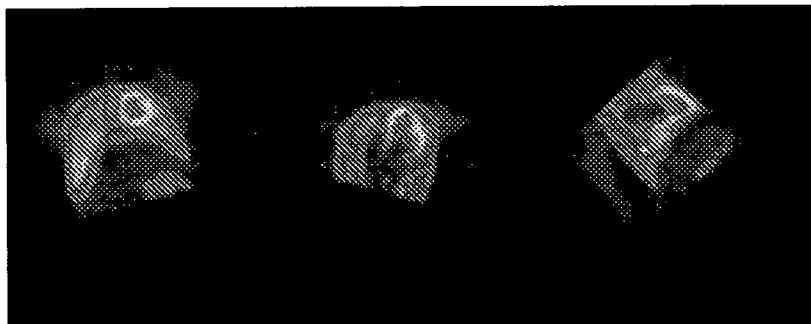


Figura 1: Imágenes cardíacas representativas de eje corto y largo con RP1190-18 en un primate no humano. Estas imágenes se adquirieron durante 40-60 minutos luego de la inyección y se corrigieron con respecto a la desintegración. El miocardio se definió con actividad relativamente alta en el pulmón.

2/2

FIG. 2



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

PATENT COOPERATION TREATY

94
IFD

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

WOLF, GREENFIELD & SACKS, P.C.
Attn. GATES, Edward, R.
600 Atlantic Avenue
Boston MA 02210
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

13/03/2009

Applicant's or agent's file reference

NO469.70002 70014

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2007/088500

International filing date
(day/month/year)

21/12/2007

Applicant

LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

RECEIVED
Wolf, Greenfield & Sacks, P.C.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jens Ambrosch

MAR 26 2009

Docketed ☒ Already Docketed ☒
Not Required ☒
Initials 1st *KVM* 2nd

95

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66.1 b/s(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43 b/s.1(c)).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference NO469.70002	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/088500	International filing date (day/month/year) 21/12/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/12/2006
Applicant LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 9 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

PCT/US2007/088500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C279/04 A61K51/04

B. FIELDS SEARCHED

A61K C07C

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
-----------	--	-----------------------

-/-

☒ See patent family annex.

"&" document member of the same patent family

13/03/2009

Blitem, Barbara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/088500

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HANSON R N: "Radioiodinated 1-carboxamidino-4-phenylpiperazine. A potential adrenal and myocardial imaging radiopharmaceutical" INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES 1982 6B, vol. 33, no. 8, 1982, pages 629-632, XP002506337 ISSN: 0020-708X abstract figure 1	11-13
A		1-3, 5-10, 14-25
X	DAHMEN S ET AL: "A novel solid-phase synthesis of highly diverse guanidines: reactions of primary amines attached to the T2 linker." ORGANIC LETTERS 16 NOV 2000, vol. 2, no. 23, 16 November 2000 (2000-11-16), pages 3563-3565, XP002506338 ISSN: 1523-7060 table 2, compound 7b	1-3,5,7
X	HOGBERG M M ET AL: "Bioisosteric modification of PTT-HIV-1 RT-inhibitors: synthesis and biological evaluation" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 10, no. 3, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 265-268, XP004188831 ISSN: 0960-894X table 1, compound 8	1-3,5,7
X	WO 2005/095345 A (ACHILLION PHARMACEUTICALS INC [US]; CHEN XI [US]; LIU CIUXAN [US]; THU) 13 October 2005 (2005-10-13) compounds 22, 62-64, 71, 86, 92, 93, 99, 105, 106, 113, 120, 121, 128, 135, 136, 144, 150, 151, 158, 165, 166, 180, 188, 195, 200, 201, 206-208	1-3,5,14
	----- -/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/088500

100

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HILLIARD J J ET AL: "Multiple mechanism of action for inhibitors of histidine protein kinases from bacterial two-component systems" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 43, no. 7, 1 July 1999 (1999-07-01), pages 1693-1699, XP002171516 ISSN: 0066-4804 figure 1	1,2,5,8,9
P,X	RAFFEL D M ET AL: "Radiolabeled phenethylguanidines: Novel imaging agents for cardiac sympathetic neurons and adrenergic tumors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 20070503 US, vol. 50, no. 9, 3 May 2007 (2007-05-03), pages 2078-2088, XP002506339 ISSN: 0022-2623 table 1 abstract figure 1	1,2,8,14,17
X	OZAWA H ET AL: "Pharmacological properties of heterocyclic amidine derivatives. II. Pharmacological studies of phenylguanylpiperazine derivatives." CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN DEC 1968, vol. 16, no. 12, December 1968 (1968-12), pages 2482-2487, XP002514392 ISSN: 0009-2363 table 1	11,13
X	VAIDYANATHAN G ET AL: "No-carrier-added iodine-131-FIBG: Evaluation of an MIBG analog" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 199702 US, vol. 38, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 330-334, XP002514393 ISSN: 0161-5505 page 330	14,17
X	VALETTE H ET AL: "Bromine-76-metabromobenzylguanidine: A PET radiotracer for mapping sympathetic nerves of the heart" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 1993 US, vol. 34, no. 10, 1993, pages 1739-1744, XP002514394 ISSN: 0161-5505 abstract	14,17
	----- -/-- -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/088500

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PARK J Y ET AL: "Validation of 18F fluoropropyl-benzylguanidine as a novel positron emitting analogue of MIBG" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 43, no. 5 Supplement, May 2002 (2002-05), page 363P, XP008101926 & 49TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE; LOS ANGELES, CA, USA; JUNE 15-19, 2002 ISSN: 0161-5505	14,17
Y	abstract	18,20-25
Y	WO 2005/115971 A (HAMAMATSU PHOTONICS KK [JP]; SATO KENGO [JP]; TSUKADA HIDEO [JP]) 8 December 2005 (2005-12-08) paragraphs [0010], [0015] -& EP 1 749 815 A (HAMAMATSU PHOTONICS KK [JP]) 7 February 2007 (2007-02-07) paragraphs [0009], [0014]	18,20-25
E	WO 2008/071574 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GALLEY GUIDO [DE]; GROEBKE ZBINDEN KATRIN [CH]) 19 June 2008 (2008-06-19) examples 6-29	14-16

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 19

Claim 19 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. It is unclear how the substituents Y and Z (H, OR4, N(R4)2, F, Cl, Br, I, CF3, Im, aryl or heteroaryl, wherein R4 is selected from H, alkyl, aryl or heteroaryl substituents) of the compound of claim 14 can be linked by the linking group Q of claim 19. Further, the present application does not contain any example that would support the subject-matter of claim 19.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2)PCT declaration be overcome.

103

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/088500

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-3,5-13,20-25 (completely),14-18 (partially)

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 5-10 (completely)

A compound having structure delta as defined in claim 1.

2. claim: 4 (completely)

A compound having structure delta as defined in claim 1,
wherein R4, R5, R6, R13 or R14 form a cyclic structure.

3. claims: 14-19 (partially), 20-25 (completely)

A compound (and its use to image cardiac innervation) having
structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 0.

4. claims: 11-13 (completely)

A compound having structure chi as defined in claim 11.

5. claims: 14-19 (partially)

A compound having structure alpha as defined in claim 14
wherein n equals 1.

6. claims: 14-19 (partially)

A compound having structure alpha as defined in claim 14
wherein n equals 2.

7. claims: 14-19 (partially)

A compound having structure alpha as defined in claim 14
wherein n equals 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088500

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2006127309 A1	15-06-2006	NONE	
WO 2005095345 A	13-10-2005	NONE	
WO 2005115971 A	08-12-2005	CN 1950329 A EP 1749815 A1 US 2008138281 A1	18-04-2007 07-02-2007 12-06-2008
EP 1749815 A	07-02-2007	CN 1950329 A WO 2005115971 A1 US 2008138281 A1	18-04-2007 08-12-2005 12-06-2008
WO 2008071574 A	19-06-2008	CL 35662007 A1 US 2008146634 A1	04-07-2008 19-06-2008

PATENT COOPERATION TREATY

106

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/JS2007/088500

International filing date (day/month/year)
21.12.2007

Priority date (day/month/year)
26.12.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C279/04 A61K51/04

Applicant
LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Bliem, Barbara Telephone No. +31 70 340-2157 
--	---	--

107

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/088500

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/088500

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 1-3,5-18 (partially); 4, 19 (completely)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):
- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 19 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-3,5-18 (partially); 4,19 (completely)
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13^{ter}.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/088500

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:
 - ☒ paid additional fees
 - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
 - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
 - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
 - ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
 - ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-3,5-13,20-25 (completely), 14-18 (partially)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>12,15,16,18,20-25</u>
	No: Claims	<u>1-3,5-11,13,14,17</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	=
	No: Claims	<u>1-3,5-18,20-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-3,5-18,20-25</u>
	No: Claims	=

2. Citations and explanations

see separate sheet

110

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/088500

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. No opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability has been established for claims 4, 19 (completely), 1-3 and 5-18 (partially) (Rule 66.1(e) PCT).

2. Claim 19 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. It is unclear how the substituents Y and Z (H, OR₄, N(R₄)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, Im, aryl or heteroaryl, wherein R₄ is selected from H, alkyl, aryl or heteroaryl substituents) of the compound of claim 14 can be linked by the linking group Q of claim 19. Further, the present application does not contain any example that would support the subject-matter of claim 19.

3. The present claims 1-3 and 5-17 relate to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds, see examples of the present application. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-3 and 5-17 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).

3.1. The search of claims 1-3 and 5-10, referred to thereafter as invention 1, was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, namely to compounds with the structure delta of claim 1 wherein B, D, E, F and G are bonds, R₈ through R₁₂ are selected from the groups consisting of H, OH, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, CH₂OCH₂CH₂F or alkyl (C₁-C₄) and R₄, R₅ and R₆ are hydrogen atoms (see examples 2, 3, 5 and 10 of the present application, paragraphs [0044] and [0046]).

3.2. The search of claims 11-13, referred to thereafter as invention 3, was restricted to those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, namely to compounds with the structure chi of claim 11 wherein R and R₁ are selected from H, OH, F, Cl, Br, I, CH₂F, OCH₂CH₂F, CH₂OCH₂CH₂F or alkyl (C₁-C₄) and R₂ is a hydrogen atom (see examples 16-22 of the present application).

3.3. The search of claims 14-17, referred to thereafter as invention 4, was restricted to

those claimed compounds which appear to be supported and a generalisation of their structural formulae, namely to compounds with the structure alpha of claim 14 wherein R and R3 are hydrogen atoms, R1 is NH(C=NH)NH2 or a cyclic structure NH(C=NCH=CH)NH and X, Y, Z and W are selected from H, OH, F, Cl, Br, I, CH2F, CF3, OCH2, OCH2CH2F, CH2OCH2CH2F or alkyl (C1-C4) and (see examples 1, 7, 8, 9, 23, 24 and paragraphs [025], [044], [046], [047], [050], [052] of the present application).

Re Item IV

Lack of unity of invention

This Authority considers that there are 7 inventions covered by the claims indicated as follows:

Invention 1: Claims 1-3, 5-10 (completely)

Subject: A compound having structure delta as defined in claim 1.

Invention 2: Claim 4 (completely)

Subject: A compound having structure delta as defined in claim 1, wherein R4, R5, R6, R13 or R14 form a cyclic structure.

Invention 3: Claims 11-13 (completely)

Subject: A compound having structure chi as defined in claim 11.

Invention 4: Claims 14-19 (partially), 20-25 (completely)

Subject: A compound (and its use to image cardiac innervation) having structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 0.

Invention 5: Claims 14-19 (partially)

Subject: A compound having structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 1.

Invention 6: Claims 14-19 (partially)

Subject: A compound having structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 2.

Invention 7: Claims 14-19 (partially)

Subject: A compound having structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 3.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2006/127309 A1 (RAFFEL DAVID M [US] ET AL) 15 June 2006 (2006-06-15) cited in the application
- D2: HANSON R N: "Radioiodinated 1-carboxamidino-4-phenylpiperazine. A potential adrenal and myocardial imaging radiopharmaceutical" INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES 1982 GB, vol. 33, no. 8, 1982, pages 629-632, XP002506337 ISSN: 0020-708X

The technical problem underlying the present application is to provide compounds to image cardiac sympathetic innervation.

As solution to this problem, the applicant proposes compounds of structure delta as defined in claim 1, structure chi as defined in claim 11 and structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 0, 1, 2 or 3.

The single general concept which can be identified a priori as linking the above mentioned solutions together is the presence of a phenyl and a guanidino group in the structures delta, chi and alpha for imaging cardiac sympathetic innervation.

However, compounds comprising a phenyl and a guanidino group have been previously described to solve the above-mentioned technical problem. D1 discloses labelled phenethylguanidines and benzylguanidines for positron emission tomography and SPECT imaging of cardiac sympathetic innervation (see paragraphs [0027]-[0031], examples 2 and 4). The compounds of D1 fall within the scope of structure delta as defined in claim 1 and structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 0 or 1. D2 discloses 1-carboxamidino-4-phenylpiperazine and its use for imaging of cardiac sympathetic innervation (see abstract; figure 1).

In view of D1 and D2, the above-mentioned single general concept is not novel and inventive and can thus not be the single general inventive concept as required by Rule 13.1 PCT.

As D1 discloses compounds of structure alpha as defined in claim 14 wherein n equals 0 or 1, compounds having the structure alpha wherein n equals 0, 1, 2 or 3 are not considered to have any technical relationship that might serve as special technical feature

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

within the meaning of Rule 13.2 PCT.

No other technical feature could be identified that forms a technical relationship among the seven inventions claimed and identified above and which could be considered as special technical feature within the meaning of Rule 13.2 PCT.

Therefore, the present application does not meet the requirements of Article 3(4)(iii) PCT and Rule 13.1 and 13.2 PCT.

The applicant has chosen to pay search fees for inventions 1, 3 and 4. Therefore the following considerations regarding patentability are directed towards the claims of inventions 1, 3 and 4 only.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to following documents:

D1: US 2006/127309 A1 (RAFFEL DAVID M [US] ET AL) 15 June 2006 (2006-06-15) cited in the application

D2: HANSON R N: "Radioiodinated 1-carboxamidino-4-phenylpiperazine. A potential adrenal and myocardial imaging radiopharmaceutical" INTERNATIONAL JOURNAL OF APPLIED RADIATION AND ISOTOPES 1982 GB, vol. 33, no. 8, 1982, pages 629-632, XP002506337 ISSN: 0020-708X

D3: DAHMEN S ET AL: "A novel solid-phase synthesis of highly diverse guanidines: reactions of primary amines attached to the T2 linker." ORGANIC LETTERS 16 NOV 2000, vol. 2, no. 23, 16 November 2000 (2000-11-16), pages 3563-3565, XP002506338 ISSN: 1523-7060

D4: HOGBERG M M ET AL: "Bioisosteric modification of PETT-HIV-1 RT-inhibitors: synthesis and biological evaluation" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 10, no. 3, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 265-268, XP004188831 ISSN: 0960-894X

D5: WO 2005/095345 A (ACHILLION PHARMACEUTICALS INC [US]; CHEN XI [US]; LIU CIUXAN [US]; THU) 13 October 2005 (2005-10-13)

D6: HILLIARD J J ET AL: "Multiple mechanism of action for inhibitors of histidine protein kinases from bacterial two-component systems" ANTIMICROBIAL AGENTS AND

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

CHEMOTHERAPY, AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 43, no. 7, 1 July 1999 (1999-07-01), pages 1693-1699, XP002171516 ISSN: 0066-4804.

D7: RAFFEL D M ET AL: "Radiolabeled phenethylguanidines: Novel imaging agents for cardiac sympathetic neurons and adrenergic tumors" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY 20070503 US, vol. 50, no. 9, 3 May 2007 (2007-05-03), pages 2078-2088, XP002506339 ISSN: 0022-2623

D8: OZAWA H ET AL: "Pharmacological properties of heterocyclic amidine derivatives. II. Pharmacological studies of phenylguanylpiperazine derivatives." CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN DEC 1968, vol. 16, no. 12, December 1968 (1968-12), pages 2482-2487, XP002514392 ISSN: 0009-2363

D9: VAIDYANATHAN G ET AL: "No-carrier-added iodine-131-FIBG: Evaluation of an MIBG analog" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 199702 US, vol. 38, no. 2, February 1997 (1997-02), pages 330-334, XP002514393 ISSN: 0161-5505

D10: VALETTE H ET AL: "Bromine-76-metabromobenzylguanidine: A PET radiotracer for mapping sympathetic nerves of the heart" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 1993 US, vol. 34, no. 10, 1993, pages 1739-1744, XP002514394 ISSN: 0161-5505

D11: PARK J Y ET AL: "Validation of 18F fluoropropyl-benzylguanidine as a novel positron emitting analogue of MIBG" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, vol. 43, no. 5 Supplement, May 2002 (2002-05), page 363P, XP008101926 & 49TH ANNUAL MEETING OF THE SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE; LOS ANGELES, CA, USA; JUNE 15-19, 2002 ISSN: 0161-5505

D12: WO 2005/115971 A (HAMAMATSU PHOTONICS KK [JP]; SATO KENGO [JP]; TSUKADA HIDEO [JP]) 8 December 2005 (2005-12-08)

D13: WO 2008/071574 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; GALLEY GUIDO [DE]; GROEBKE ZBINDEN KATRIN [CH]) 19 June 2008 (2008-06-19)

1. Invention 1

1.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3 and 5-10 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 discloses (the references in parentheses applying to this document):

Radiolabelled phenethylguanidines and benzylguanidines for positron emission tomography (PET) and SPECT imaging of cardiac sympathetic innervation (see

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

paragraphs [0027]-[0031], examples 2 and 4). For PET imaging said compounds are labelled with ^{18}F attached to the phenyl group (see paragraph [0039]). Moreover, 124I and 131I can be attached to the phenyl group (see claim 6).

The subject-matter of claims 1, 2, 3, 6, 8 and 10 is therefore not new in view of D1.

D3 discloses a compound having structure delta wherein R5 is a phenyl group further substituted with F (see table 2, compound 7b). The term "imaging moiety" is not clearly defined and does not provide any technical features. ^{13}C with a natural abundance of around 1% could be considered as imaging moiety. Therefore any carbon containing substitution at the positions R8 through R11 will be prejudicial to the subject-matter of claims referring to said "imaging moiety".

The subject-matter of claims 1, 2, 3, 5 and 7 is therefore not new in view of D3.

D4 discloses a compound having structure delta wherein R5 is a pyridine further substituted with Br (see table 1, compound 8). For the above-mentioned reasons the ethyl group at position R8 is considered as imaging moiety.

The subject-matter of claims 1, 2, 3, 5 and 7 is therefore not new in view of D4.

D5 discloses compounds having structure delta wherein R5 is a pyridine or pyrimidine, E is O and R10 is a phenyl (see compounds 64, 92, 105, 120, 135, 150, 165 and 200). As the term "imaging moiety" is not clearly defined and does not provide any technical features the phenyl group at position R10 is considered as imaging moiety for the above-mentioned reasons.

The subject-matter of claims 1, 2, 3 and 5 is therefore not new in view of D5.

D6 discloses compounds having structure II wherein E is O and R10 is a substituted alkyl that is considered as imaging moiety for the above-mentioned reasons (see figure 1).

The subject-matter of claims 1, 2, 5, 8 and 9 is not new in view of D6.

1.2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-3 and 5-10 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

1.2.1. The subject-matter of claims 1-3 and 5-10 is not novel under 33(2) EPC and therefore not inventive (Article 33(3) PCT).

1.2.2. The present claims 1-3 and 5-10 relate to an extremely large number of possible compounds. In the absence of evidence of the contrary, it is however not considered credible that the technical problem of providing compounds to image cardiac sympathetic innervation has been solved for all compounds referred to by claims 1-3 and 5-10. Claims 1-3 and 5-10 therefore lack an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2. Invention 3

2.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 11 and 13 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D2 discloses 1-carboxamidino-4-phenylpiperazine and its use for imaging of cardiac sympathetic innervation (see abstract; figure 1).

The subject-matter of claim 11 and 13 is therefore not new in view of D2.

D8 discloses 1-phenyl-4-guanylpiperazine derivatives wherein the phenyl group is further substituted with Cl or CH₃ (see table 1).

The subject-matter of claim 11 and 13 is therefore not new in view of D8.

The subject-matter of claim 12 differs from D2 in that the imaging moiety is selected from the group of ¹⁸F, ⁷⁶Br, ¹²⁴I and ¹³¹I instead of ¹²⁵I.

The subject-matter of claim 12 is therefore new in the sense of Article 33(2) PCT.

2.2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 11-13 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

2.2.1. The subject-matter of claims 11 and 13 is not novel under 33(2) EPC and therefore not inventive (Article 33(3) PCT).

2.2.2. The features of claim 12 represent matters of common practice to a skilled person; as such, they represent mere alternative embodiments to the composition in question. In the absence of any indication as to a further technical effect being obtained by these features, the claim concerned lacks an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3. Invention 4

3.1. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 14 and 17, relating to invention 4, is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 discloses [11C]metaiodobenzylguanidine (table 1) which is prejudicial to the novelty of the subject-matter of claim 14.

D5 discloses compounds of structure alpha wherein R is a hydrogen atom and R1 a guanidino group that can be further substituted with a pyrimidine or pyridine. The phenyl group of structure alpha is substituted with a C1-C4 alkyl or a phenyl group (see

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

compounds 22, 62, 63, 71, 86, 93, 99, 106, 113, 121, 128, 136, 144, 151, 158, 166, 180, 188, 195, 201, 206-208). The term "imaging moiety" is not clearly defined and would encompass any structural feature that could be detected. ^{13}C with a natural abundance of around 1% for example could be considered as imaging moiety. Therefore the carbon containing substitution at position R6, namely the pyrimidine or pyridine substitution of the guanidino group, is considered as "imaging moiety".

The subject-matter of claims 14 is therefore not new in view of D5.

D9 discloses radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG) and meta- and para-fluorobenzylguanidines (FIBG), in particular MIBG labelled with ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I and ^{131}I and FIBG labelled with ^{18}F and ^{131}I (see page 330).

The subject-matter of claims 14 and 17 is therefore not new in view of D9.

D10 discloses ^{76}Br -metabromobenzylguanidine for positron emission tomography (PET) imaging of cardiac sympathetic innervation (see abstract).

The subject-matter of claims 14 and 17 is therefore not new in view of D10.

D11 discloses ^{18}F -fluoropropylbenzylguanidine as MIBG analog for PET imaging (see abstract).

The subject-matter of claims 14 and 17 is therefore not new in view of D11.

3.2. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 14-18 and 20-25, relating to invention 4, does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.2.1. The subject-matter of claims 14 and 17 is not novel under 33(2) EPC and therefore not inventive (Article 33(3) PCT).

3.2.2. Moreover, the present claims 14-17 relate to an extremely large number of possible compounds. In the absence of evidence of the contrary, it is however not considered credible that the technical problem of providing compounds to image cardiac sympathetic innervation has been solved for all compounds referred to by claims 14-17. Claims 14-17 therefore lack an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

3.2.3. D11 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 18, as far as relating to invention 4, and 20-25 and discloses ^{18}F -fluoropropylbenzylguanidine for PET imaging.

The subject-matter of claims therefore differs from this known D11 in that:

- The phenyl group is substituted with $-\text{O}(\text{CH}_2)_3[^{18}\text{F}]$ and $-\text{Br}$ (subject-matter of claims 20, 23 and 25).
- The phenyl group is substituted with $-\text{O}(\text{CH}_2)_2[^{18}\text{F}]$ (subject-matter of claim 21).
- The phenyl group is substituted with $-\text{O}(\text{CH}_2)_2[^{18}\text{F}]$ and $-\text{Cl}$ (subject-matter of claim 22).

- The phenyl group is further substituted with -Cl (subject-matter of claim 23).
- The phenyl group is substituted with -O(CH₂)₂[¹⁸F] and -Br (subject-matter of claims 18 and 24).

The technical effect of this difference is not known.

The technical problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as how to provide alternative substituents for compounds of structure alpha, relating to invention 4, that are suitable for PET imaging of cardiac sympathetic innervation.

The solution proposed in claims 18 and 20-25 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons. D12 discloses -O(CH₂)₂[¹⁸F] and -O(CH₂)₃[¹⁸F] substitution of phenyl groups in compounds that are used for PET imaging. In view of D12 the skilled person who wants to provide an alternative to -(CH₂)₃[¹⁸F] substitution of the phenyl group of D11 in order to provide radiolabelled compounds of structure alpha, relating to invention 4, for PET imaging, would without exercise of inventive skill substitute the phenyl group with -O(CH₂)₂[¹⁸F] to arrive at compounds of claim 21 or -O(CH₂)₃[¹⁸F].

The additional halogenation of the phenyl group of claims 18, 20 and 22-25, represents a matter of common practice to the skilled person.

As such, the features of claims 18 and 20-25 represent matters of common practice to a skilled person; they represent mere alternative embodiments to the compositions in question. In the absence of any indication as to a further technical effect being obtained by these features, the claims 18 and 20-25 lack an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

The examination has been carried out assuming that the priority of the application is valid. However, attention is drawn to the fact that D7 and D13 which have been cited in the international search report as "P" and "E" documents may become relevant for the question of novelty of present claims 1, 2, 8, 14 and 17 in case of D7 and 14-16 in case of D13 in the national/regional examination phase.

D7 discloses ¹¹C labelled phenethylguanidines for PET imaging of cardiac sympathetic innervation (see table 1, abstract). D1 further discloses [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine (see figure 1).

D13 discloses benzyl-imidazolyl-amines that fall within the scope of structure alpha, relating to invention 4 (see examples 6-29).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/088500

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claims 1-3, 5, 7-9, 11 and 13-16 do not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined.

1. The functional statement "imaging moiety" in claims 1-3, 5, 7-9, 11, 13, 14 and 16 does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function.

2. The compound of claim 11 comprises a $C(=NH_2)NHR_2$ group whereas all the examples of the present application disclose a $C(=NH)NHR_2$ group.

3. Claims 3 and 13 are referring to "one or more of the alkyl, aryl or heteroaryl substituents". However, it is not clear which substituents are meant by this definition.

4. Claim 15 is referring to the compound of claim 14, in the formula of which "X" is defined as substituent of the phenyl group. The variable "X" is also used to define the subject-matter of claim 15. However, it is not clear whether "X" of claim 14 and 15 are the same or different.

5. The term of claim 16 "may be substituted with" implies that this technical features is optional.

121

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.



No. 09-076173- -00000-0000

Fecha: 2009-07-22 17:12:51

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 122

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x]
- ◇ Descripción de la invención [x]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Neua G. f. e.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	9 76173
	Solicitud internacional	PCT/US2007/088500
	Fecha inicio fase nacional	26/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	9282

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

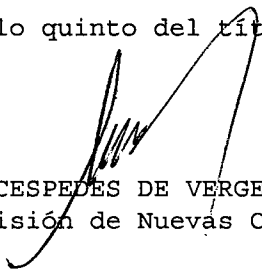
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 76173

e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 14 AGO. 2009
adpall