

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 905 785**

51 Int. Cl.:

C07D 333/28 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
C07C 211/62 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 295/073 (2006.01)
C07D 295/084 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)
A61K 31/452 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2017** **PCT/CZ2017/050010**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17148455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017** **E 17713146 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021** **EP 3423441**

54 Título: **Análogos yodados de colina, métodos de preparación de los mismos y uso de los mismos como medicamentos**

30 Prioridad:

29.02.2016 CZ 20160117

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2022

73 Titular/es:

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCHI
(100.0%)
Křížkovského 511/8
77147 Olomouc, CZ**

72 Inventor/es:

**SVEC, PAVEL;
HRUBY, MARTIN;
KUCKA, JAN;
SEDLACEK, ONDREJ;
PETRIK, MILOS;
NOVY, ZBYNEK y
HAJDUCH, MARIAN**

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 905 785 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos yodados de colina, métodos de preparación de los mismos y uso de los mismos como medicamentos

5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a análogos aromáticos de colina novedosos, a la síntesis de estos análogos, a la preparación de formas radiomarcadas de los mismos y al uso médico de los mismos como agentes de formación de imágenes y agentes terapéuticos, especialmente en enfermedades oncológicas e inflamatorias.

10 **Antecedentes de la técnica**

El tratamiento de enfermedades tumorales se beneficia enormemente de las herramientas de la medicina nuclear, incluidos los métodos de formación de imágenes funcionales; tales como la gammagrafía planar, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) [Zaidi H. (Ed.) (2006), Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging, Springer US, 1^{er} número, ISBN 978-0-387-25444-9; Welch M. J., Redvanly C. S. (2003), Handbook of Radiopharmaceuticals: Radiochemistry and Applications, John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 0-471-49560-3]. Los métodos de formación de imágenes funcionales mencionados anteriormente, a diferencia de los métodos de imágenes anatómicas (tomografía computarizada - TC, resonancia magnética - IRM), permiten la visualización de cambios bioquímicos en tejidos y, por tanto, se usan para el diagnóstico de diversas enfermedades. [Pimlott S. L., Sutherland A. (2011), Chem. Soc. Rev. 40, 149-162].

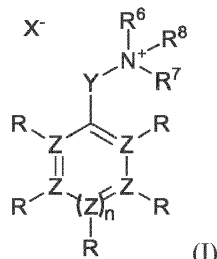
La gammagrafía planar, la tomografía por emisión de positrones y la tomografía computarizada de emisión monofotónica se basan todas ellas en agentes de formación de imágenes marcados de manera radiactiva. Desafortunadamente, muchos agentes de formación de imágenes tienen inconvenientes, tales como una semivida muy corta de los radioisótopos usados, síntesis complicada o distribución inadecuada en el organismo. [Pimlott S. L., Sutherland A. (2011), Chem. Soc. Rev. 40, 149-162]. Sólo unos pocos radiofármacos que se usan, por ejemplo, en oncología permiten un enfoque tratanóstico, lo que significa que la misma molécula puede usarse con fines tanto de diagnóstico como terapéuticos. El enfoque tratanóstico permite una monitorización significativamente más precisa de la dosificación, de la distribución del radiofármaco en el organismo y de los resultados del tratamiento [Velikyan I. (2012), Theranostics 2, 424-426; Del Vecchio S. *et al.* (2007) J. Nucl. Med. Mol. Imaging 51, 152-63]. Los ejemplos de medicamentos que permiten el enfoque tratanóstico incluyen varios radiofármacos yodados que se marcan habitualmente mediante ¹²³I o ¹³¹I con fines de diagnóstico y mediante ¹³¹I con fines terapéuticos [Giammarile F. *et al.* (2008), Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 35, 1039-1047]. Los transportadores de colina representan una estructura molecular adecuada para el direccionamiento de radiofármacos terapéuticos y de diagnóstico, ya que se sobreexpresan en la superficie de determinados tipos de células tumorales, en particular el carcinoma de próstata, el carcinoma de pulmón microcítico y el glioma. [Hara T. *et al.* (2006), Mol. Imaging 5, 498-509; Inazu M. *et al.* (2013), Pharmacol. Res. 76, 119-131]. Este hecho ya se aprovecha en la práctica clínica para la visualización de determinados tipos de focos tumorales, particularmente el carcinoma de próstata. Tres derivados radiomarcados de colina: [¹⁸F]-fluorometilcolina, [¹⁸F]-fluoroetilcolina y [¹¹C]-colina, se emplean actualmente en la formación de imágenes de tumores [Umbehr M. H. *et al.* (2013), Eur. Urol. 64, 106-117; Evangelista L. *et al.* (2015), Nucl. Med. Biol. 42, 340-348]. Estos compuestos se acumulan preferentemente en células tumorales que sobreexpresan transportadores de colina. [¹⁸F]-fluorometilcolina, [¹⁸F]-fluoroetilcolina y [¹¹C]-colina contiene emisores de positrones en sus moléculas. El positrón emitido proporciona, mediante aniquilación con un electrón, un par de fotones antiparalelos. Estos fotones antiparalelos los capta un detector y se usan los datos resultantes para la reconstrucción de la imagen tridimensional del foco tumoral. [Pimlott S. L., Sutherland A. (2011), Chem. Soc. Rev. 40, 149-162].

La expresión de transportadores de colina también está aumentada en varios otros tejidos: en el miocardio, el tracto digestivo, el tejido neural, en las glándulas endocrinas, en la médula ósea y la sangre, en la piel y en los pulmones. Por tanto, la función o expresión patológica de los transportadores de colina acompaña a una serie de enfermedades humanas, no sólo tumores sino también, por ejemplo, enfermedades neuromusculares. [Barwick K. E. S. *et al.* (2012), Am. J. Hum. Genet. 91, 1103-1107], aterosclerosis [Neumann S. A. *et al.* (2012), Int. J. Cardiovasc. Imaging 28, 243-250], adicción al alcohol [Stankiewicz A. M. *et al.* (2015), Pharmacol. Biochem. Behav. 139 Parte A, 27-38] y trastornos psiquiátricos, tales como la depresión [Hahn MK *et al.* (2008), Genes Brain Behav. 7, 487-495] o trastorno por déficit de atención [English B. A. *et al.* (2009), J. Neurodev. Disord. 1, 252-263].

Sin embargo, los derivados de colina mencionados anteriormente usados en la práctica clínica adolecen de graves inconvenientes. Debido a la semivida muy corta de ¹¹C ($t_{1/2}$ = 20 minutos) y ¹⁸F ($t_{1/2}$ = 110 min) es necesario un ciclotrón *in situ* para una aplicación satisfactoria de dichos medicamentos al paciente. La corta semivida también impone requisitos estrictos en la síntesis del radiofármaco y en el control de calidad de la producción. Además, en la visualización del carcinoma de próstata, la corta semivida de [¹⁸F]-fluorometilcolina, [¹⁸F]-fluoroetilcolina y [¹¹C]-colina provoca problemas en combinación con una excreción renal rápida [Bauman G. *et al.* 2012, Prostate Cancer Prostatic Dis. 15, 45-55]. La calidad de la imagen disminuye significativamente por la actividad de fondo acumulada en la vejiga y la corta semivida no permite adquirir la imagen después de que se haya eliminado la mayor parte de la radiactividad de la vejiga. Debido a las características de la radiación emitida, [¹⁸F]-fluorometilcolina, [¹⁸F]-fluoroetilcolina y [¹¹C]-colina son aplicables sólo con fines de diagnóstico y no pueden usarse en terapia.

Divulgación de la invención

El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general I:



en la que

- el anillo que contiene átomos Z se selecciona de anillo de benceno o anillo de tiofeno;
 - R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ¹²³I; ¹²⁴I; ¹²⁵I; ¹²⁷I; ¹³¹I; alquilo C₁ a C₁₄; alquenilo C₂ a C₁₄; alquinilo C₂ a C₁₄; arilo C₆ a C₁₀; heteroarilo C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclilo C₃ a C₆ que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; alcoxilo C₁ a C₁₄; ariloxilo C₆ a C₁₀; heteroariloxilo C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterocicliloxilo C₃ a C₆ que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; benciloxilo; alquiltio C₁ a C₁₄; halógeno; OH; SH; NH₂; alquilamino C₁ a C₁₄; arilamino C₆ a C₁₀; acilamino C₁ a C₁₄; di(alquil C₁ a C₁₄)amino, en el que los alquilos son iguales o diferentes; di(aril C₆ a C₁₀)amino, en el que los arilos son iguales o diferentes; di(acil C₁ a C₁₄)amino, en el que los acilos son iguales o diferentes; CN; nitro y COOR_n, en el que R_n es H o alquilo C₁ a C₁₄ o arilo;
 - mientras que al menos uno de los sustituyentes R es ¹²³I; ¹²⁴I; ¹²⁵I; o ¹³¹I,
 - R⁶ es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 4-hidroxibutilo;
 - R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁ a C₆; alquenilo C₂ a C₆; alquinilo C₂ a C₆; cicloalquilo C₃ a C₈; cicloalquenilo C₃ a C₈; arilo C₆ a C₁₀; heteroarilo C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclilo C₃ a C₆ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; mientras que R⁷ y R⁸ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OH o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄; o
 - R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cuatro a siete miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, N, opcionalmente sustituido con un grupo OH o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄; o
 - mientras que al menos uno, preferiblemente de manera exacta uno, de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ está sustituido con un grupo OH o con un grupo hidroxialquilo C₁-C₄;
 - Y es un conector formado por una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que opcionalmente de 1 a 2 átomos de carbono pueden reemplazarse por átomos de oxígeno y/o azufre; y
 - X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;
- con la condición de que:
- cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ¹²³I; ¹²⁴I; ¹²⁵I; ¹²⁷I o ¹³¹I, y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es -CH₂-, R⁶ es 2-hidroxietilo, entonces NR⁷R⁸ no es un grupo dimetilamino o pirrolidino,
 - cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ¹²³I; ¹²⁴I; ¹²⁵I; ¹²⁷I o ¹³¹I y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es -CH₂-, R⁶ es 2-hidroxietilo, R⁷ es etilo o 2-hidroxietilo, entonces R⁸ no es metilo.

La fórmula general I de la presente invención pretende incluir todos los enantiómeros y diastereómeros.

Preferiblemente, cuando R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cuatro a siete miembros, este

anillo está sustituido con OH o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ en la posición 3 ó 4.

Preferiblemente, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno para un anillo de cinco a seis miembros.

- 5 Preferiblemente, cuando R⁶, R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un grupo bicíclico, este grupo está sustituido con OH o un grupo hidroxialquilo C₁-C₄ en la posición 3 ó 4.

Preferiblemente, las cadenas de alquilo comprenden de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono.

- 10 Preferiblemente, las cadenas de alqueno o alquino comprenden de 2 a 10 átomos de carbono, o de 2 a 8 átomos de carbono, o de 2 a 6 átomos de carbono, o de 2 a 4 átomos de carbono.

- 15 Preferiblemente, Y es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que 1 átomo de carbono se reemplaza por oxígeno; o en la que Y es una cadena hidrocarbonada lineal que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

- 20 Preferiblemente, los sustituyentes R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ¹²³I; ¹²⁴I; ¹²⁵I; ¹²⁷I; ¹³¹I; arilo C₆ a C₁₀; alcoilo C₁ a C₁₄; benciloilo; NO₂.

- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables (aniones, cationes) incluyen aniones inorgánicos u orgánicos, cationes inorgánicos u orgánicos, sales de adición con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, cocrisales, compuestos de inclusión y otras sales adecuadas para la administración fisiológica [Stahl P. H., Wermuth, C. G. (Ed.) (2011), Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, 2. Vydání, ISBN 978-3-90639-051-2].

- 30 Los aniones farmacéuticamente aceptables adecuados según la presente invención incluyen preferiblemente aniones derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso; y de ácidos orgánicos incluyendo ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Los aniones orgánicos adecuados se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende acetato, isetionato, lactobionato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, 4-metilbencenosulfonato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, 4-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, pamoato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, *n*-ciclohexilsulfamato, 3-hidroxibutirato, galactato, galacturonato, adipato, alginato, butirato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerolfosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, octanoato, decanoato, undecanoato, oxoglutarato, cinamato, 1-hidroxi-2-naftoato, 4-acetamidobenzoato, gentisato, glucoheptanoato, hipurato, isobutirato, undecilenato, piroglutamato, naftaleno-1,5-disulfonato, laurato, oleato, sebacato, pentanoato y palmitato.

En una realización preferida, la invención se refiere a los siguientes derivados de fórmula general I:

- 45 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[2-(3-yodo-4-metoxifenil)etil]-dimetilamonio (1),
4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[2-(3,5-diiodo-4-metoxifenil)etil]-dimetilamonio (3),
4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[3-(3-yodo-4-metoxifenil)propil]-dimetilamonio (4),
50 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[2-(4-yodofenil)etil]-dimetilamonio (5),
4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(4-yodofenil)etil]pirrolidin-1-io (7),
metanosulfonato de (2-hidroxietil)-(3-yodobencil)-dimetilamonio (9),
55 metanosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-(3-yodobencil)pirrolidin-1-io (10),
bromuro de (2-hidroxietil)-(4-yodobencil)-dimetilamonio (11),
60 bromuro de dietil-(2-hidroxietil)-(4-yodobencil)amonio (12),
bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-(4-yodobencil)pirrolidin-1-io (13),
4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-(2-yodobencil)piperidin-1-io (14),
65 4-metilbencenosulfonato de dietil-(2-hidroxietil)-(2-yodobencil)amonio (15),

4-metilbencenosulfonato de 1,4-bis(2-hidroxietil)-1-(2-yodobencil)piperazin-1-io (17),

4-metilbencenosulfonato de [3-(4-hexiloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietil)-dimetilamonio (21),

metanosulfonato de [3-(4-deciloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietil)-dimetilamonio (22),

bromuro de (2-hidroxietil)-[2-(2-yodofenoxi)etil]-dimetilamonio (23),

bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(2-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (24),

bromuro de (2-hidroxietil)-[2-(4-yodofenoxi)etil]-dimetilamonio (25),

bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(4-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (26),

bromuro de (2-hidroxietil)-[2-(3-yodofenoxi)etil]-dimetilamonio (27),

bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(3-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (28),

bromuro de (2-hidroxietil)-[6-(3-yodofenoxi)hexil]-dimetilamonio (29),

bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[6-(3-yodofenoxi)hexil]pirrolidin-1-io (30),

bromuro de (2-hidroxietil)-[4-(2-yodofenoxi)butil]-dimetilamonio (31),

bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[4-(2-yodofenoxi)butil]pirrolidin-1-io (32),

4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[2-(5-yodotiofen-2-il)etil]-dimetilamonio (33),

4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(5-yodotiofen-2-il)etil]pirrolidin-1-io (34),

bromuro de 4-(2-hidroxietil)-4-(4-yodobencil)morfolin-4-io (35),

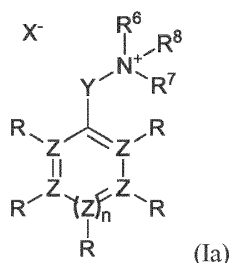
bromuro de 4-(2-hidroxietil)-4-(2-yodobencil)morfolin-4-io (36),

bromuro de (2-hidroxietil)-[6-(4-yodo-3-nitrofenoxi)hexil]-dimetilamonio (40).

En otro aspecto, el objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general I para su uso como medicamentos y/o agentes de diagnóstico, preferiblemente para su uso como agentes tratanósticos.

El objeto de la presente invención también es una preparación médica que comprende al menos un compuesto de fórmula general I según la presente invención, opcionalmente en forma de una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo, una carga y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula general Ia



en la que

- el anillo que contiene átomos Z se selecciona de anillo de benceno o anillo de tiofeno;
- R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ¹²⁷I; alquilo C₁ a C₁₄; alquenilo C₂ a C₁₄; alquinilo C₂ a C₁₄; arilo C₆ a C₁₀; heteroarilo C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclilo C₃ a C₆ que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; alcoxilo C₁ a C₁₄; ariloxilo C₆ a C₁₀; heteroariloxilo C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterocicililoxilo C₃ a C₆ que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; benciloxilo;

alquiltio C₁ a C₁₄; halógeno; OH; SH; NH₂; alquilamino C₁ a C₁₄; arilamino C₆ a C₁₀; acilamino C₁ a C₁₄; di(alquil C₁ a C₁₄)amino, en el que los alquiltos son iguales o diferentes; di(aril C₆ a C₁₀)amino, en el que los ariltos son iguales o diferentes; di(acil C₁ a C₁₄)amino, en el que los aciltos son iguales o diferentes; CN; nitro y COOR_n, en el que R_n es H o alquiltio C₁ a C₁₄ o ariltio;

- mientras que al menos uno de los sustituyentes R es ¹²⁷I,
- R⁶ es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 4-hidroxibutilo,
- R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquiltio C₁ a C₆; alquiltio C₂ a C₆; alquiltio C₂ a C₆; cicloalquiltio C₃ a C₈; cicloalquiltio C₃ a C₈; ariltio C₆ a C₁₀; heteroariltio C₃ a C₆ que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclitio C₃ a C₆ que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; mientras que R⁷ y R⁸ pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OH o grupo hidroxialquiltio C₁-C₄; o
- R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cuatro a siete miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, N, y opcionalmente sustituido con un grupo OH o grupo hidroxialquiltio C₁-C₄; o
- mientras que al menos uno, preferiblemente de manera exacta uno, de los sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ está sustituido con un grupo OH o con un grupo hidroxialquiltio C₁-C₄;
- Y es un conector formado por una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que opcionalmente 1 átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o de azufre; y
- X⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable;

con la condición de que:

- cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ¹²⁷I, y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es -CH₂-, R⁶ es 2-hidroxietilo, entonces NR⁷R⁸ no es un grupo dimetilamino o pirrolidino,
- cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ¹²⁷I y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es -CH₂-, R⁶ es 2-hidroxietilo, R⁷ es etilo o 2-hidroxietilo, entonces R⁸ no es metilo.

La fórmula general la pretende incluir todos los enantiómeros y diastereómeros. Las realizaciones preferidas enumeradas para la fórmula I son aplicables también para la fórmula Ia.

Los trastornos que implican la función o expresión patológica de transportadores de colina incluyen, en particular, enfermedades oncológicas, tales como carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón, glioma; trastornos inflamatorios, neurológicos y neuromusculares; y aterosclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de fórmula general Ia según la presente invención para diagnóstico *in vitro*.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante alquilación de una amina terciaria usando un agente de alquilación correspondiente.

La presente invención proporciona un grupo novedoso de análogos de colina aromáticos que pueden radiomarcarse mediante diversos isótopos de yodo. Los análogos de colina novedosos superan los inconvenientes de [¹⁸F]-fluorometilcolina, [¹⁸F]-fluoroetilcolina y [¹¹C]-colina tal como se describió anteriormente, porque usan radioisótopos de yodo farmacéuticamente relevantes con semividas significativamente más largas. Mediante una selección apropiada del isótopo de yodo [Coenen H. H. *et al.* (2006), Radioiodination Reactions for Pharmaceuticals: Compendium for Effective Synthesis Strategies, Springer Netherlands, 1ª ed.], pueden obtenerse radiofármacos aplicables no sólo para la tomografía por emisión de positrones (¹²⁴I), sino también para la tomografía computarizada de emisión monofotónica (¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I), gammagrafía planar (¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I), así como para terapia (¹³¹I).

Los compuestos de fórmula general I o Ia que comprenden radioisótopos de yodo (¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I) son particularmente adecuados para su uso en radiodiagnóstico y radioterapia. Los compuestos de fórmula general I o Ia que comprenden el isótopo de yodo estable ¹²⁷I son particularmente adecuados para su uso como precursores de estos radiofármacos y agentes de radiodiagnóstico, o como medicamentos.

La preparación de un radiofármaco según esta invención se facilita sustancialmente por el hecho de que un producto

farmacéutico no radiactivo que comprende ^{127}I puede convertirse en un fármaco radiomarcado mediante un simple intercambio isotópico catalizado por paladio. Este intercambio isotópico puede tener lugar también en medios acuosos en condiciones suaves y con tiempos de reacción cortos. Por tanto, la preparación de un radiofármaco también puede realizarse directamente en el departamento clínico de una manera fácil y ventajosa con el empleo de un kit de radiofármacos.

Los nuevos derivados de colina yodados novedosos según la presente invención presentan una mayor afinidad por los transportadores de colina que la fluorometilcolina actualmente usada a nivel médico (o ^{18}F]-fluorometilcolina, respectivamente), y algunos de ellos incluso presentan una mayor afinidad que el ligando natural de los transportadores: colina (o ^{11}C]-colina, respectivamente). Los derivados de la presente invención son más ventajosos que los agentes de formación de imágenes usados actualmente. Además, también pueden aplicarse en la terapia de trastornos que implican una expresión aumentada de transportadores de colina en el tejido diana.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa un radiocromatograma del compuesto 4 marcado con el isótopo radiactivo ^{125}I preparado mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 23.

La figura 2 representa un ejemplo de una curva de inhibición de colina tal como se describe en Ensayos biológicos para los ejemplos 1-40 (inhibición de la captación de ^3H]-colina por colina no radiactiva).

Ejemplos para llevar a cabo de la invención

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitativos del alcance reivindicado.

Los desplazamientos químicos en los espectros de RMN se facilitan en ppm.

La notación en los espectros de RMN: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (señal ancha). Abreviaturas en el espectro de infrarrojos (IR): h (hombro en la banda de absorción), a (banda ensanchada). Las siguientes abreviaturas describen la intensidad de las bandas en los espectros de IR: mf (muy fuerte), f (fuerte), m (media), d (débil), md (muy débil).

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros de RMN Bruker DPX 300 (300 MHz para ^1H , 75 MHz para ^{13}C) y Bruker Avance-III 600 (600 MHz para ^1H , 150 MHz para ^{13}C) (Bruker Daltonik, Alemania). Los análisis elementales para C, H, N se realizaron en el instrumento PE 2400 serie II Analyzer (Perkin Elmer, EE.UU.). Los análisis elementales de azufre y yodo se realizaron en el espectrómetro de fluorescencia de rayos X SPECTRO iQ II (Spectro Analytical Instruments, Alemania). Para análisis cromatográficos, se usaron un cromatógrafo de HPLC Dionex Ultimate 3000 (Dionex, EE.UU.) con medición de radiactividad en línea (detector FlowStar LB 513 Radio Flow, Berthold Technologies, Alemania) y una columna de fase inversa (Chromolith Performance RP-18e 100 x 4,6 mm, Merck, Alemania). Como mezcla de elución se usó acetonitrilo y agua con ácido trifluoroacético al 0,1% a una velocidad de flujo de 4 ml min⁻¹. Los espectros de infrarrojos se obtuvieron en el espectrómetro del sistema de ATR de reflexión única Specac MKII Golden Gate, con un cristal de diamante y un ángulo de incidencia del rayo de 45°.

Lista de abreviaturas

BCA Ensayo de ácido bicinconínico

IR Espectro de infrarrojos

RMN Resonancia magnética nuclear

eq. Equivalente

meq. Miliequivalente (cantidad de sustancia multiplicada por la carga iónica)

DMF *N,N*-dimetilformamida

DMSO Dimetilsulfóxido

v/v razón de volumen a volumen

MeOH metanol

Et₂O dietil éter

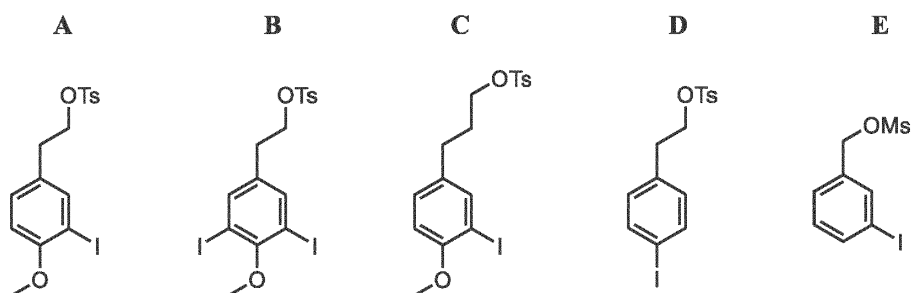
	EtOAc	acetato de etilo
5	Em	metanosulfonilo
	MSO ⁻	anión metanosulfonato
	M	mol. L ⁻¹
10	tris	2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol
	ts	4-metilbencenosulfonilo
15	TsO ⁻	anión 4-metilbencenosulfonato
	p.f.	punto de fusión
	ATR	reflectancia total atenuada
20	ESI	ionización por electropulverización
	EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
25	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	cps	cuentas por segundo (número de desintegraciones de radionúclidos registradas por segundo)
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
30	CCF	cromatografía en capa fina

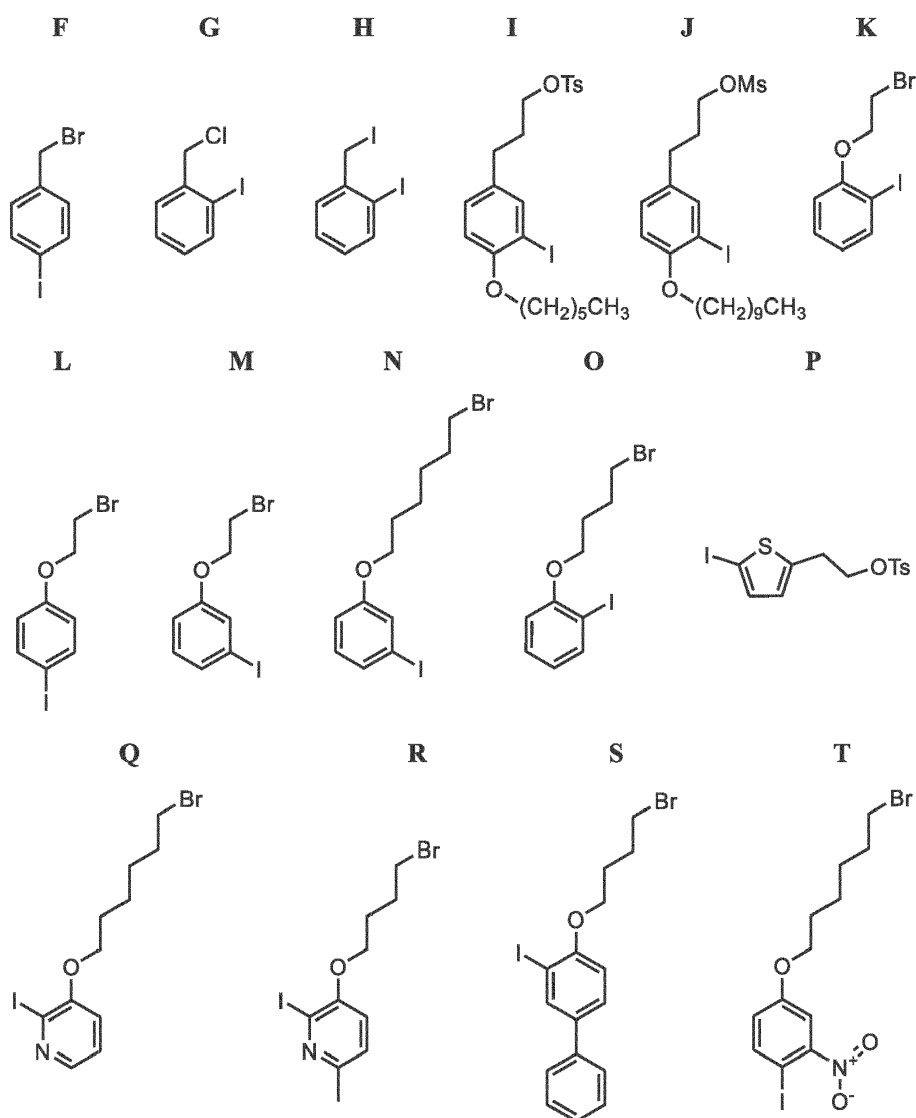
I. Síntesis de compuestos

35 Procedimiento general para la preparación de los compuestos 1 a 40 usando los agentes alquilantes A a T y las aminas correspondientes:

Se pusieron en un matraz un agitador magnético, un agente alquilante correspondiente y una amina correspondiente. A menos que se indique de otro modo, se usó DMF como disolvente. Se purgó el matraz con argón, se selló con un septo de caucho, se sumergió en un baño de aceite calentado y se agitó la mezcla de
 40 reacción. Se monitorizó el transcurso de la reacción mediante CCF. Posteriormente se eliminó el disolvente a vacío mediante evaporación conjunta con tolueno. A menos que se indique de otro modo, se purificó el producto mediante reprecipitación, que se hizo de la siguiente manera: se disolvió el residuo evaporado en una cantidad mínima de MeOH, se transfirió a un tubo de centrifugación, se precipitó con una mezcla de Et₂O y hexano, o con Et₂O puro, y se centrifugó la suspensión resultante y se decantó. A continuación, se disolvió el producto en MeOH,
 45 se transfirió a un matraz en forma de pera de 25 ml con una pipeta Pasteur y, posteriormente, se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio mediante evaporación conjunta con tolueno. Se eliminaron los componentes volátiles residuales finalmente a alto vacío.

50 Fórmulas de agentes alquilantes:

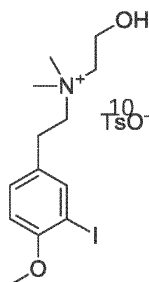




Ejemplo 1

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(3-yodo-4-metoxifenil)etyl]-dimetilamonio (1)

Se usaron el agente alquilante A (200 mg, 0,463 mmol, 1 eq.), DMF (2 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (140 μ l, 1,39 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 1. El tiempo de reacción fue de 3 h a la temperatura de 80°C. Se realizó la precipitación dos veces usando una mezcla de Et₂O y hexano (1:1 v/v, 45 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (137 mg, 0,263 mmol, 57%).



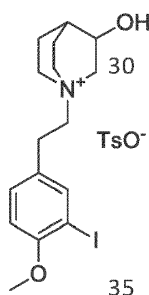
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 2H), 3,13 (s, 6H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). ¹³C-RMN (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 156,76, 145,69, 139,27, 137,65, 130,47, 130,43, 128,09, 125,49, 111,62, 86,24, 64,82, 64,68, 56,42, 55,04, 50,87, 26,73,

20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 3300m, a, 3081md, 3036md, 3006md, 2946d, 2918md, 2867md, 2840md, 1981md, 1912md, 1598d, 1566md, 1491m, 1461m, 1439m, 1461m, 1439m, 1407d, 1394d, 1356d, 1280m, 1254m, 1217f, 1194f, 1178f, 1170f, 1119f, 1102m, 1052m, 1032f, 1018m, 1008f, 939d, 923m, 895d, 882d, 856d, 821f, 798d, 780d, 748d, 713d, 680f, 662m, 564f, 551f, 516d, 496d. EMAR (ESI) m/z: [M⁺] (C₁₃H₂₁INO₂⁺) calculado: 350,061148, hallado: 350,06124. Anál. elem. C₂₁H₂₈INO₄S, calculado: C (46,07), H (5,41), N (2,69), S (6,15), hallado: C (46,02), H (5,48), N (2,58), S (6,24).

Ejemplo 2

- 10 Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1-[2-(3-yodo-4-metoxifenil)etil]quinuclidin-1-io (2) - no forma parte de la invención

Se usaron el agente alquilante A (200 mg, 0,463 mmol, 1 eq.), DMF (2 ml) y quinuclidin-3-ol (178 mg, 1,400 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 2. El tiempo de reacción fue de 3 h a la temperatura de 80°C. Se realizó la precipitación primero usando una mezcla de Et₂O y hexano (1:1 v/v, 45 ml), y posteriormente con Et₂O puro (45 ml). Se obtuvo el producto como un sólido de color blanquecino (238 mg, 0,425 mmol, 92%).

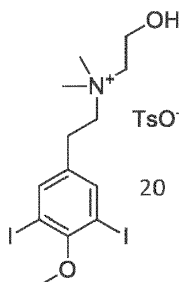


- 20 P.f. 173-176°C. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68 (ddd, *J* = 12,7, 8,2, 2,9 Hz, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 5H), 3,09 (dt, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H). ¹³C-RMN (151 MHz, DMSO-d₆) δ 156,73, 145,73, 139,24, 137,62, 130,61, 130,43, 128,08, 125,49, 111,58, 86,22, 63,44, 62,65, 56,42, 54,03, 52,71, 26,36, 26,05, 20,90, 20,81, 17,39. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 3274m, a, 3014d, 2938d, 2918d, 2885d, 2840d, 1662md, 1600d, 1570md, 1491m, 1461d, 1421d, 1392d, 1363d, 1338d, 1324d, 1284d, 1254m, 1212d, 1180f, 1168f, 1119f, 1098m, 1049m, 1032m, 1008f, 975d, 946d, 923d, 906d, 884d, 820m, 761d, 710d, 682f, 664m, 638d, 563f, 492d, 468d. EMAR (ESI) m/z: [M⁺] (C₁₆H₂₃INO₂⁺) calculado: 388,076798, hallado: 388,07672. Anál. elem. C₂₃H₃₀INO₅S, calculado: C (49,38), H (5,40), N (2,50), I (22,68), S (5,73), hallado: C (49,51) H (5,35), N (2,24), I (22,40), S (5,76).

Ejemplo 3

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxi-1-[2-(3,5-diiodo-4-metoxifenil)etil]-dimetilamonio (3)

Se usaron el agente alquilante B (350 mg, 0,627 mmol, 1 eq.), DMF (3 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (190 μ l, 1,888 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 3. El tiempo de reacción fue de 4 h a la temperatura de 85°C. Se realizó la precipitación una vez usando una mezcla de Et₂O y hexano (1:1 v/v, 45 ml), y posteriormente con Et₂O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (258 mg, 0,399 mmol, 64%).



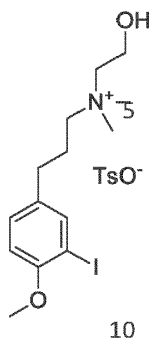
P.f. 178-180°C. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-D₆) δ 7,82 (s, 2H), 7,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 5,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,52 - 3,48 (m, 2H), 3,46 - 3,43 (m, 2H), 3,11 (s, 6H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). ¹³C-RMN (151 MHz, DMSO-d₆) δ 157,38, 145,67, 140,12, 137,64, 136,74, 128,08, 125,48, 91,52, 64,94, 64,21, 60,29, 55,00, 50,90, 26,26, 20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 3322m, a, 3032d, 2999md, 2948md, 2934md, 2915md, 2870md, 2850md, 2817md, 1991md, 1980md, 1930md, 1911md, 1893md, 1803md,

1752md, 1599md, 1581d, 1536d, 1493d, 1480d, 1461m, 1414m, 1396d, 1377d, 1360d, 1337d, 1326d, 1306d, 1248m, 1207m, 1196f, 1173f, 1150m, 1122f, 1102m, 1094m, 1054d, 1032f, 1009f, 996f, 978d, 961d, 938m, 911d, 889d, 869d, 854d, 840d, 812m, 799d, 772d, 742d, 706m, 682f, 622d, 610d, 564f, 552f, 517d, 493d, 463d. EMAR (ESI) m/z: $[M]^+$ ($C_{13}H_{20}I_2NO_2^+$) calculado: 475,957791, hallado: 475,95731, Anál. elem. $C_{20}H_{27}I_2NO_5S$, calculado: C (37,11), H (4,20), N (2,16), I (39,21), S (4,95), hallado: C (37,14), H (4,27), N (1,98), I (39,23), S (5,17).

Ejemplo 4

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[3-(3-yodo-4-metoxifenil)propil]-dimetilamonio (4)

Se usaron el agente alquilante C (342 mg, 0,766 mmol, 1 eq.), DMF (3 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (190 μ l, 1,888 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 4. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 80°C. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice C_{18} (eluyente MeOH:agua 4:6 v/v). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (354 mg, 0,661 mmol, 86%).

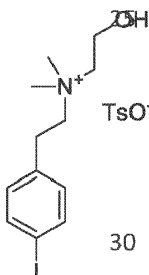


P.f. 120-122°C. 1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,05 (s, 6H), 2,49 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,98 - 1,92 (m, 2H). ^{13}C -RMN (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ 156,22, 145,70, 138,53, 137,66, 134,67, 129,62, 128,10, 125,49, 111,44, 86,14, 64,63, 63,60, 56,37, 54,97, 50,91, 30,23, 23,86, 20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3324m, a, 3035md, 3021md, 3000md, 2972md, 2958md, 2937d, 2862md, 2840md, 1981md, 1915md, 1655md, 1598d, 1562md, 1486m, 1474d, 1459d, 1441d, 1418d, 1400d, 1362d, 1290d, 1278d, 1253m, 1227m, 1214m, 1173f, 1150m, 1118f, 1096m, 1073m, 1048m, 1030f, 1020d, 1008f, 968d, 944d, 893d, 846d, 814f, 800d, 756d, 712d, 680f, 663m, 598d, 562f, 540m, 512d, 494d. EMAR (ESI) m/z: $[M]^+$ ($C_{14}H_{23}INO_2^+$) calculado: 364,076798, hallado: 364,07690. Anál. elem. $C_{21}H_{30}INO_5S$, calculado: C (47,11), H (5,65), N (2,62), S (5,99), hallado: C (47,18), H (5,63), N (2,47), S (6,04).

Ejemplo 5

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietil)-[2-(4-yodofenil)etil]-dimetilamonio (5)

Se usó el agente alquilante D (400 mg, 0,99 mmol, 1 eq.), se usaron DMF (5 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (300 μ l, 2,98 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 5. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 60°C y de 2 h a la temperatura de 80°C. Se realizó la precipitación una vez usando la mezcla de Et_2O y hexano (1:1 v/v, 45 ml) y posteriormente dos veces con Et_2O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (270 mg, 0,55 mmol, 56%).



P.f. 204-206°C. 1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 3,13 (s, 6H), 3,03 - 2,97 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). ^{13}C -RMN (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ 145,66, 137,67, 137,38, 136,25, 131,48, 128,10, 125,48, 92,88, 64,78, 64,27, 55,04, 50,90, 27,73, 20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3347m, a, 3041d, 3026d, 3003d, 2968d, 2947d, 2915d, 2864d, 1981md, 1936md, 1902md, 1596d, 1484m, 1468d, 1442d,

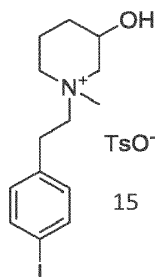
1424d, 1406d, 1400d, 1354d, 1322d, 1306d, 1287d, 1218f, 1181f, 1168f, 1154f, 1118f, 1102m, 1084d, 1063m, 1053d, 1030f, 1007f, 975d, 946d, 923m, 907d, 883d, 858d, 832m, 824m, 802m, 730d, 713d, 682f, 628d, 564f, 552f, 512m, 453d. EMAR (ESI) m/z: $[M^+]$ ($C_{12}H_{19}INO^+$) calculado: 320,050584, hallado: 320,05048. Anál. elem. $C_{19}H_{26}INO_4S$. calculado: C (46,44), H (5,33), N (2,85), I (25,83), S (6,53), hallado: C (46,65), H (5,32), N (2,64), I (25,56), S (6,55).

Ejemplo 6

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1-[2-(4-yodofenil)etil]-1-metilpiperidin-1-io (6) — no forma parte de la invención

Se usaron el agente alquilante D (400 mg, 0,99 mmol, 1 eq.), DMF (5 ml) y 1-metilpiperidina-3-ol (344 μ l, 2,98 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 6. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 60°C, 2 h a la temperatura de 80°C y 2 h a la temperatura de 90°C.

Se realizó la precipitación tres veces usando una mezcla de Et₂O y hexano (1:1 v/v, 45 ml). Se obtuvo el producto como una mezcla de dos diastereómeros (razón 1:1 según el análisis de RMN) como un sólido de color amarillo pálido (269 mg, 0,52 mmol, 53%).



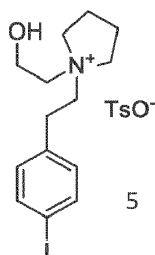
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H, diastereómero 1), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H, diastereómero 2), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H, 4-metilbencenosulfonato), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H, 4-metilbencenosulfonato), 5,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,06 — 3,99 (m, 2H), 3,72 — 3,66 (m, 1H), 3,58 — 3,49 (m, 2H), 3,48 — 3,30 (m, 6H), 3,21 (s, 3H), 3,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,07 — 2,94 (m, 4H), 2,28 (s, 6H), 1,98 — 1,87 (m, 2H), 1,87 — 1,75 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 2H). ¹³C-RMN (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 145,70, 137,64, 137,41, 137,34, 136,37, 136,19, 131,58, 131,50, 128,09, 125,49, 92,89, 92,88, 65,02, 63,55, 63,03, 62,78, 61,45, 61,31, 60,02, 59,84, 49,93, 47,83, 30,00, 29,38, 27,24, 26,93, 20,82, 17,06, 16,70. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) 3320m, a, 3056md, 3021md, 2998md, 2949d, 2922md, 2869md, 1979md, 1968md, 1954md, 1933md, 1915md, 1906md, 1598d, 1585d, 1562d, 1493d, 1457m, 1383d, 1354d, 1278d, 1206m, 1176f, 1119f, 1080m, 1052d, 1032f, 1008f, 914d, 876m, 816m, 765m, 745d, 734d, 711d, 679f, 648m, 563f, 518m, 494m. EMAR (ESI) m/z: $[M^+]$ ($C_{14}H_{21}INO^+$) calculado: 346,066234, hallado: 346,06600, Anál. elem. $C_{21}H_{26}INO_4S$, calculado: C (48,75), H (5,45), N (2,71), I (24,53), S (6,20), hallado: C (48,91), H (5,48), N (2,59), I (24,25), S (6,25).

Ejemplo 7

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxi-1-[2-(4-yodofenil)etil]pirrolidin-1-io (7)

Se usaron el agente alquilante D (400 mg, 0,99 mmol, 1 eq.), DMF (5 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (350 μ l, 2,99 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 7. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 60°C, 2 h a la temperatura de 80°C y 2 h a la temperatura de 90°C.

Se realizó la precipitación tres veces usando una mezcla de Et₂O y hexano (1:2 v/v, 45 ml). Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido (165 mg, 0,32 mmol, 32%).

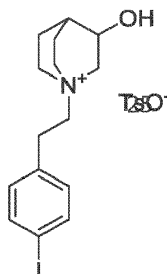


P.f. 152-154°C. ^1H -RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,40 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,88 — 3,83 (m, 2H), 3,66 — 3,54 (m, 4H), 3,52 — 3,46 (m, 4H), 3,04 — 2,99 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,10 — 2,02 (m, 4H). ^{13}C -RMN (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145,67, 137,66, 137,32, 136,36, 131,51, 128,09, 125,48, 92,84, 62,78, 60,27, 60,08, 55,73, 28,36, 21,21, 20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3314m, a, 3064md, 3040md, 3021md, 3007md, 2978md, 2965md, 2916md, 2890md, 2862md, 1995md, 1981md, 1935md, 1912md, 1823md, 1795md, 1670md, 1598d, 1484m, 1468d, 1443d, 1418d, 1402d, 1389d, 1379d, 1359d, 1346d, 1321d, 1307d, 1212f, 1200m, 1184f, 1168f, 1120f, 1104m, 1086m, 1060d, 1032f, 1007f, 973d, 941d, 908d, 884d, 835m, 822m, 800m, 724d, 712d, 682m, 655m, 641m, 562f, 553f, h, 524d, 508m, 496d. EMAR (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{INO}^+$) calculado: 346,066234, hallado: 346,06629, Anál. elem. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{INO}_4\text{S}$, calculado: C (48,75), H (5,45), N (2,71), I (24,53), S (6,20), hallado: C (48,93), H (5,46), N (2,53), I (24,07), S (6,30).

Ejemplo 8

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1-[2-(4-yodofenil)etil]quinuclidin-1-io (8) — no forma parte de la invención

Se usaron el agente alquilante D (400 mg, 0,99 mmol, 1 eq.), DMF (5 ml) y quinuclidin-3-ol (380 mg, 2,99 mmol, 3 eq.) para la síntesis del compuesto 8. El tiempo de reacción fue de 3 h a la temperatura de 60°C. Se realizó la precipitación una vez usando una mezcla de Et_2O y hexano (1:1 v/v, 45 ml), y dos veces con Et_2O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido de color blanquecino (425 mg, 0,80 mmol, 80%).

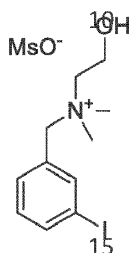


P.f. 217-218°C. ^1H -RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,14 — 7,10 (m, 4H), 5,60 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,10 — 4,06 (m, 1H), 3,69 (ddd, $J = 12,7, 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,48 — 3,42 (m, 1H), 3,41 — 3,28 (m, 5H), 3,09 (dt, $J = 12,9, 2,8$ Hz, 1H), 2,99 — 2,90 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 — 2,09 (m, 1H), 2,06 — 2,01 (m, 1H), 1,95 — 1,88 (m, 1H), 1,81 — 1,70 (m, 2H). ^{13}C -RMN (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145,69, 137,65, 137,35, 136,43, 131,46, 128,09, 125,49, 92,83, 63,44, 63,02, 62,67, 54,04, 52,74, 27,06, 26,36, 20,90, 20,82, 17,39. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3259m, a, 3061md, 3036md, 3020md, 3011md, 2956d, 2920md, 2879md, 1991md, 1980md, 1920md, 1899md, 1802md, 1655md, 1596md, 1486m, 1456d, 1386m, 1360d, 1338d, 1323d, 1306d, 1217f, 1184f, 1137d, 1120f, 1096m, 1060m, 1031f, 1006f, 969d, 954d, 944d, 922d, 906d, 884d, 841d, 816m, 806m, h, 720d, 711d, 680f, 639d, 564f, 551m, h, 508m, 485d. EMAR (ESI) m/z : $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{INO}^+$) calculado: 358,066234, hallado: 358,06608, Anál. elem. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{INO}_4\text{S}$, calculado: C (49,91), H (5,33), N (2,65), I (23,97), S (6,06), hallado: C (50,12), H (5,37), N (2,46), I (23,73), S (6,21).

Ejemplo 9

Preparación de metanosulfonato de (2-hidroxietil)-(3-yodobencil)-dimetilamonio (9)

Se usaron el agente alquilante E (200 mg, 0,67 mmol, 1 eq.), DMF (1,5 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (134 μl , 1,33 mmol, 2 eq.) para la síntesis del compuesto 9. El tiempo de reacción fue de 1 h a la temperatura de 80°C. Se precipitó el producto una vez a partir de una disolución en diclorometano con una mezcla de Et_2O y hexano (2:1 v/v, 45 ml) y una vez a partir de una disolución en MeOH mediante una mezcla de Et_2O y hexano (2:1 v/v, 45 ml). Se obtuvo el producto como un líquido viscoso incoloro (259 mg, 0,67 mmol, 100%).



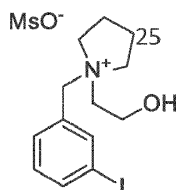
^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,99 (dd, $J = 1,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,1$ Hz, 1H), 7,60 (ddd, $J = 7,7,$

1,7, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,9, 7,7$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,95 — 3,87 (m, 2H), 3,41 — 3,34 (m, 2H), 3,01 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 10

Preparación de metanosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-(3-yodobencil)pirrolidin-1-io (10)

Se usaron el agente alquilante E (400 mg, 1,27 mmol, 1 eq.), DMF (2,0 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (223 μ l, 1,91 mmol, 1,5 eq.) para la síntesis del compuesto 10. El tiempo de reacción fue de 1 h a la temperatura de 75°C. Se precipitó el producto a partir de una disolución en MeOH una vez con una mezcla de Et₂O y hexano (2:1 v/v, 45 ml) y una vez con Et₂O puro (45 ml). Se obtuvo el producto como un líquido viscoso de color amarillento (500 mg, 1,16 mmol, 91%).

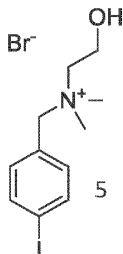


¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 7,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,65 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,94 (dt, $J = 5,0, 4,8$ Hz, 2H), 3,64 — 3,44 (m, 4H), 3,32 — 3,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,11 — 2,03 (m, 4H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141,04, 138,83, 132,29, 131,34, 130,95, 95,30, 61,67, 60,97, 59,94, 55,40, 54,94, 20,84.

Ejemplo 11

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-(4-yodobencil)-dimetilamonio (11)

Se usaron el agente alquilante F (400 mg, 1,35 mmol, 1 eq.), DMF (2 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (303 μ l, 3,01 mmol, 2,2 eq.) para la síntesis del compuesto 11. El tiempo de reacción fue de 30 min a la temperatura de 75°C. Se precipitó el producto a partir de una disolución en MeOH una vez con una mezcla de Et₂O y hexano (3:1 v/v, 40 ml) y una vez con Et₂O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (472 mg, 1,22 mmol, 91%).

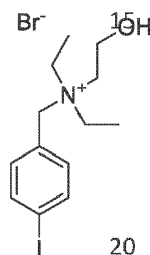


¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,34 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 — 3,86 (m, 2H), 3,43 — 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 137,67, 135,10, 127,75, 98,01, 66,51, 64,88, 54,83, 49,78.

Ejemplo 12

Preparación de bromuro de dietil-(2-hidroxietil)-(4-yodobencil)amonio (12)

Se usaron el agente alquilante F (400 mg, 1,35 mmol, 1 eq.), DMF (2 ml) y 2-(dietilamino)etanol (268 μ l, 2,02 mmol, 1,5 eq.) para la síntesis del compuesto 12. El tiempo de reacción fue de 30 min a la temperatura de 75°C. Se realizó la precipitación a partir de una disolución en MeOH una vez con la mezcla de Et₂O y hexano (3:1 v/v, 40 ml) y una vez con Et₂O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (459 mg, 1,11 mmol, 82%).

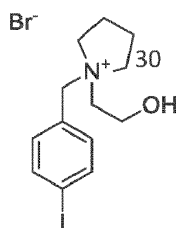


^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,38 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (dt, $J = 5,2, 5,1$ Hz, 1H), 3,30 — 3,20 (m, 6H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 137,76, 134,87, 127,48, 97,87, 60,30, 58,06, 54,45, 53,25, 7,79.

Ejemplo 13

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-(4-yodobencil)pirrolidin-1-io (13)

Se usaron el agente alquilante F (400 mg, 1,35 mmol, 1 eq.), DMF (2 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (236 μl , 2,02 mmol, 1,5 eq.) para la síntesis del compuesto 13. El tiempo de reacción fue de 30 min a la temperatura de 75°C. Se precipitó el producto a partir de una disolución en MeOH una vez con una mezcla de Et_2O y hexano (3:1 v/v, 40 ml) y una vez con Et_2O puro (40 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (484 mg, 1,17 mmol, 87%).

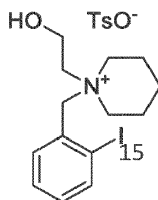


^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,43 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,93 (dt, $J = 4,9, 4,9$ Hz, 2H), 3,64 — 3,45 (m, 4H), 3,31 — 3,23 (m, 2H), 2,14 — 1,99 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 137,75, 134,86, 128,42, 97,83, 61,71, 60,90, 59,75, 55,31, 20,78.

Ejemplo 14

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietil)-1-(2-yodobencil)piperidin-1-io (14)

Se usaron el agente alquilante G (600 mg, 2,38 mmol, 1 eq.) y 1-(2-hidroxietil)piperidina (4 ml, 30 mmol, 12,5 eq.) sin disolvente adicional para la síntesis del compuesto 14. Se llevó a cabo la reacción durante 18 h a la temperatura de 80°C. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se retiró la amina residual mediante extracción con acetato de etilo (4 x 40 ml). Se concentró la fase acuosa, se disolvió el residuo oleoso en MeOH y se hizo pasar lentamente a través de una columna que contenía una resina de intercambio aniónico fuerte (30 ml, tamaño de partícula 650 - 820 μm , 1 mekv. ml^{-1}) en el ciclo de TsO^- . Se eliminó a vacío el disolvente de la disolución recogida. Se obtuvo el producto en forma de líquido viscoso de color marrón, que cristalizó posteriormente tras enfriar (938 mg, 1,81 mmol, 76%).



^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (ddd, $J = 7,8, 7,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,48 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,08 — 3,87 (m, 2H), 3,73 — 3,58 (m, 4H), 3,19 — 3,07 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05 — 1,83 (m, 2H), 1,82 — 1,67 (m, 2H), 1,65 — 1,47 (m, 1H), 1,40 — 1,17 (m, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 145,66, 140,99, 137,65, 135,25, 132,16, 130,87, 128,79, 128,07, 125,48, 105,67, 69,34, 58,65, 57,77, 54,94, 20,80, 20,09, 19,29. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3343m, a, 3086md, 3063md, 3023d, 2960d, 2918md, 2884d, 1982md, 1967md, 1953md, 1916md, 1660md, 1598md, 1586md, 1492d, 1465d, 1455m, 1436d, 1400d, 1346d, 1315d, 1290d, 1213f, 1178f, 1120f, 1103m, 1052m, 1034f, 1010f, 990d, 946d, 932d, 908d, 868d, 818m, 798d, 763f, 726d, 712d, 679f,

650m, 623d, 561f, 464d. EMAR (ESI) m/z: $[M^+]$ ($C_{14}H_{21}INO^+$) calculado: 346,066234, hallado: 346,06628, Anál. elem. $C_{21}H_{28}INO_4S$, calculado: C (48,75), H (5,45), N (2,71), S (6,20), hallado: C (49,07), H (5,58), N (2,62), S (6,28).

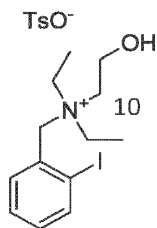
Procedimiento general para la preparación de los compuestos 15 a 18 con el agente alquilante H:

Se pusieron una barra de agitación magnética, agente alquilante H (400 mg, 1,16 mmol, 1 eq.), DMF (5 ml) y una amina apropiada (3,49 mmol, 3 eq.) en un matraz en forma de pera. Se purgó el matraz con argón, se cerró con un septo de goma, se sumergió en un baño de aceite calentado hasta 50°C y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se monitorizó el transcurso de la reacción mediante CCF. Se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio mediante evaporación conjunta con tolueno. Luego, se disolvió el residuo en una cantidad mínima de MeOH, se transfirió a un tubo de centrifugación, se precipitó con una mezcla de Et_2O y hexano (1:1 v/v, 45 ml), se centrifugó y se decantó. Luego, se redisolvió el sedimento resultante en un volumen mínimo de MeOH, se precipitó con Et_2O puro, se centrifugó y se decantó (se repitió dos veces este procedimiento). Se disolvió el producto obtenido en MeOH y se hizo pasar lentamente a través de una columna que contenía una resina de intercambio aniónico fuerte (15 ml, tamaño de partícula de 650 - 820 μm , 1 meq. ml^{-1}) en el ciclo de TsO^- . Se eliminó el disolvente de la disolución en un evaporador rotatorio. En el caso de muestras líquidas, se eliminó el disolvente mediante evaporación conjunta con tolueno. Luego, se eliminaron los disolventes residuales a alto vacío.

Ejemplo 15

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de dietil-(2-hidroxietil)-(2-yodobencil)amonio (15)

Líquido viscoso incoloro, que cristalizó tras enfriar (477 mg, 0,94 mmol, 81%).

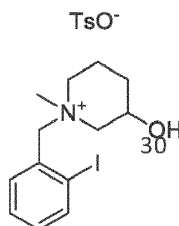


P.f. 103-105°C. 1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,07 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,55 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,26 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,44 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,87 (s a, 2H), 3,47 — 3,37 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (151 MHz, $DMSO-d_6$) δ 145,71, 140,92, 137,63, 134,11, 132,17, 131,26, 129,07, 128,08, 125,49, 105,51, 65,31, 59,38, 54,76, 54,32, 20,81, 8,18. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3270m, a, 3010d, 2990md, 2972d, 2916md, 2889md, 2870md, 1990md, 1980md, 1646md, 1596md, 1581md, 1567md, 1494d, 1468d, 1457d, 1443d, 1424d, 1402d, 1382d, 1357d, 1304d, 1274d, 1215m, 1186f, 1160m, 1116m, 1090m, 1052d, 1033m, 1010f, 982d, 963d, 934d, 890d, 858d, 820m, 802d, 785d, 760m, 730d, 721m, 713m, 678f, 648m, 624d, 562f, 526d, 496d, 458d. EMAR (ESI) m/z: $[M^+]$ ($C_{13}H_{21}INO^+$) calculado: 334,066234, hallado: 334,06648. Anál. elem. $C_{20}H_{28}INO_4S$, calculado: C (47,53), H (5,58), N (2,77), I (25,11), S (6,34), hallado: C (47,42), H (5,60), N (2,74), I (25,01), F (6,51).

Ejemplo 16

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1-(2-yodobencil)-1-metilpiperidin-1-io (16) — no forma parte de la invención

Mezcla de diastereoisómeros (razón 2:1 según el análisis de RMN) en forma de sólido higroscópico de color blanquecino (424 mg, 0,84 mmol, 73%).



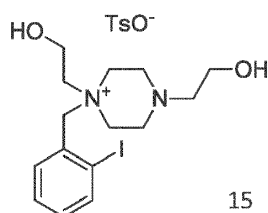
1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,08 (dd, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 0,67H), 7,65 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 0,33H), 7,58 — 7,52 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,27 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,84 — 4,58 (m, 2H), 4,22 — 4,14 (m, 0,33H), 4,05 — 3,93 (m, 0,67H), 3,57 — 3,01 (m, 4H), 3,14 (s, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11 — 1,69 (m, 3H), 1,68 — 1,52 (m, 0,33H), 1,41 — 1,22 (m, 0,67H)). ^{13}C -RMN

(75 MHz, DMSO- d_6) δ 145,70, 145,69, 141,01, 137,61, 135,16, 134,84, 132,25, 132,23, 130,76, 130,71, 128,78, 128,72, 128,06, 125,48, 105,15, 105,10, 72,17, 63,77, 63,54, 61,94, 60,99, 60,45, 59,76, 49,23, 46,65, 30,51, 28,50, 20,79, 17,76, 17,75, 16,31. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3320m, a, 3056md, 3021md, 2998md, 2949d, 2922md, 2869md, 1979md, 1968md, 1954md, 1933md, 1915md, 1906md, 1598d, 1585d, 1562d, 1493d, 1457m, 1383d, 1354d, 1278d, 1206m, 1176f, 1119f, 1080m, 1052d, 1032f, 1008f, 914d, 876m, 816m, 765m, 745d, 734d, 711d, 679f, 648m, 563f, 518m, 494m. EMAR (ESI) m/z : $[M^+]$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{INO}^+$) calculado: 332,050584, hallado: 332,05079. Anál. elem. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{INO}_4\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$, calculado: C (46,88), H (5,31), N (2,73), I (24,77), S (6,26), hallado: C (47,13), H (5,36), N (2,78), I (24,67).

Ejemplo 17

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1,4-bis(2-hidroxietil)-1-(2-yodobencil)piperazin-1-io (17)

Sólido blanco amorfo altamente higroscópico (502 mg, 0,89 mmol, 77%).

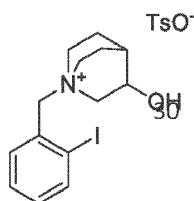


^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,56 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,28 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,52 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,49 (s a, 1H), 4,03 — 3,99 (m, 2H), 3,77 — 3,65 (m, 4H), 3,44 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 10,7$ Hz, 2H), 2,96 — 2,86 (m, 2H), 2,82 — 2,65 (m, 2H), 2,46 — 2,41 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). ^{13}C -RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 145,64, 141,06, 137,70, 135,55, 132,33, 130,64, 128,85, 128,11, 125,50, 105,87, 69,36, 58,71, 58,47, 58,27, 56,81, 54,94, 46,05, 20,82. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3352m, a, 3082md, 3056md, 3018md, 2937d, 2920d, 2869md, 2834d, 1993md, 1966md, 1925md, 1904md, 1654md, 1598d, 1584d, 1562d, 1494d, 1453m, 1360d, 1283d, 1207f, 1173f, 1120f, 1081d, 1053d, 1031f, 1008f, 988d, 944d, 932d, 888d, 855d, 816m, 800d, 764m, 728d, 711d, 680f, 648d, 633d, 601d, 563f, 493d, 450d. EMAR (ESI) m/z : $[M^+]$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{IN}_2\text{O}_2^+$) calculado: 391,087697, hallado: 391,08771.

Ejemplo 18

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-1-(2-yodobencil)quinuclidin-1-io (18) — no forma parte de la invención

Sólido blanco (496 mg, 0,96 mmol, 83%).

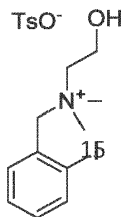


P.f. 154-156°C. ^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 (ddd, $J = 7,5, 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,25 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 4,59 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,08 — 4,02 (m, 1H), 3,74 (ddd, $J = 12,7, 8,3, 3,0$ Hz, 1H), 3,51 (tt, $J = 11,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,47 — 3,32 (m, 3H), 3,14 (dt, $J = 12,7, 2,8$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 — 2,07 (m, 1H), 2,03 — 1,99 (m, 1H), 1,94 — 1,87 (m, 1H), 1,80 — 1,70 (m, 2H). ^{13}C -RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 145,73, 140,90, 137,63, 135,04, 132,17, 130,73, 128,78, 128,08, 125,50, 105,03, 69,40, 63,31, 63,21, 54,68, 53,51, 26,29, 20,97, 20,82, 17,47. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3185m, a, 3088d, 3060d, 3052d, 3013d, 2982d, 2946d, 2888d, 1931md, 1855md, 1826md, 1664md, 1598d, 1586d, 1560d, 1490d, 1460m, 1436d, 1425d, 1412d, 1385d, 1347d, 1318d, 1279d, 1217m, 1171f, 1133m, h, 1119f, 1092m, 1070d, 1048d, 1032f, 1010f, 997m, 966d, 940d, 910d, 889d, 852d, 827m, 802d, 774m, 733d, 714d, 678f, 648d, 619d, 601d, 560f, 550m, h, 484d, 469d. EMAR (ESI) m/z : $[M^+]$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{INO}^+$) calculado: 344,050584, hallado: 344,05065. Anál. elem. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{INO}_4\text{S}$, calculado: C (48,94), H (5,08), N (2,72), I (24,62), S (6,22), hallado: C (48,64), H (5,15), N (2,59), I (24,21), S (6,11).

Ejemplo 19

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-(2-yodobencil)-dimetilamonio (19)

Líquido viscoso incoloro (500 mg, 1,05 mmol, 90%).



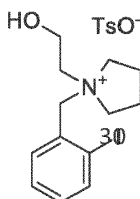
5 ^1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,41 (s a, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,97 — 3,91 (m, 2H), 3,56 — 3,53 (m, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). ^{13}C -RMN (151 MHz, DMSO- d_6) δ 145,71, 140,97, 137,64, 134,94, 132,28, 131,16, 128,82, 128,09, 125,50, 105,11, 70,48, 66,54, 55,15, 50,31, 20,82.

10 IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3321m, a, 3082d, 3046d, 3024d, 2965d, 2919d, 2868d, 1970md, 1965md, 1941md, 1912md, 1641d, 1598d, 1584d, 1563d, 1467m, 1434m, 1382d, 1354d, 1278d, 1354d, 1278d, 1206f, 1174f, 1119f, 1106m, 1093m, 1052d, 1032f, 1009f, 978d, 953d, 912d, 860d, 816m, 767m, 741m, 711d, 680f, 648m, 562f, 494d, 466d. EMAR (ESI) m/z : [M^+] ($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{INO}^+$) calculado: 306,034934, hallado: 306,03521.

15 Ejemplo 20

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietyl)-1-(4-yodobencil)pirrolidin-1-io (20)

Líquido viscoso de color amarillo pálido que cristalizó tras enfriar (453 mg, 0,90 mmol, 78%).



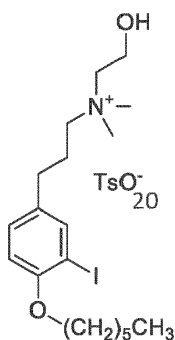
25 P.f. 97-99°C. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,26 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,47 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,99 — 3,93 (m, 2H), 3,83 — 3,63 (m, 2H), 3,54 — 3,45 (m, 2H), 3,44 — 3,29 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 — 1,87 (m, 4H). ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 145,69, 140,81, 137,63, 134,80, 132,16, 131,57, 128,94, 128,07, 125,48, 105,48, 66,43, 62,17, 60,26, 55,70, 22,41, 20,80. IR (ATR de diamante): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) 3356m, a, 3038md, 3021md, 2982md, 2965md, 2916md, 2902md, 2874md, 2849md, 1978md, 1965md, 1954md, 1923md, 1900md, 1668md, 1646md, 1598md, 1585md, 1598md, 1585md, 1562md, 1496d, 1470d, 1457m, 1438d, 1356d, 1306d, 1277d, 1256md, 1214m, 1186f, 1120f, 1106m, 1075m, 1051d, 1036f, 1013f, 993m, 959m, 908d, 892d, 875d, 822m, 799d, 765m, 730d, 713d, 696d, 681f, 649d, 626d, 590d, 563f, 547m, 521d, 450d. EMAR (ESI) m/z : [M^+] ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{INO}^+$) calculado: 332,050584, hallado: 332,05093. Anál. elem. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{INO}_4\text{S}$, calculado: C (47,72), H (5,21), N (2,78), S (6,37), hallado: C, (47,68), H (5,21), N (2,78), S (6,31).

35 Ejemplo 21

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de [3-(4-hexiloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietyl)-dimetilamonio (21)

40 Se usaron el agente alquilante I (338 mg, 0,655 mmol, 1 eq.), DMF (0,8 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (350 μl , 3,48 mmol, 5,3 eq.) para la síntesis del compuesto 21. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 75°C. Se realizó la precipitación a partir de una disolución en diclorometano con hexano (45 ml), luego se redisolvió el producto en una mezcla de diclorometano y MeOH (2 ml, 9:1 v/v) y se precipitó con una mezcla de Et_2O y hexano. Luego, se redisolvió el producto una vez más en diclorometano puro y se precipitó con hexano puro (45 ml). Se obtuvo el producto como un sólido blanco (391 mg, 0,65 mmol, 99%).

45

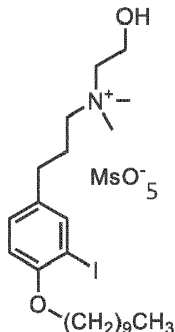


^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,30 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,42 — 3,28 (m, 4H), 3,06 (s, 6H), 2,49 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,02 — 1,88 (m, 2H), 1,77 — 1,65 (m, 2H), 1,53 — 1,40 (m, 2H), 1,37 — 1,24 (m, 4H), 0,93 — 0,84 (m, 3H), ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155,62, 145,74, 138,43, 137,61, 134,57, 129,56, 128,06, 125,48, 112,43, 86,81, 68,63, 64,63, 63,63, 54,95, 50,90, 30,88, 30,25, 28,53, 25,22, 23,84, 22,08, 20,78, 13,91.

Ejemplo 22

Preparación de metanosulfonato de [3-(4-deciloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxiethyl)-dimetilamonio (22)

Se usaron el agente alquilante J (250 mg, 0,504 mmol, 1 eq.), DMF (0,7 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (200 μl , 1,99 mmol, 3,9 eq.) para la síntesis del compuesto 22. Se llevó a cabo la reacción durante 1 h a la temperatura de 65°C, luego se aumentó la temperatura hasta 75°C durante 45 min. Sin embargo, como la conversión todavía no era completa, se aumentó la temperatura hasta 82°C durante 30 min adicionales. Se purificó el producto mediante precipitación en una disolución en MeOH usando una mezcla de Et_2O y hexano (1:4 v/v). Se obtuvo el producto como un sólido ceroso blanco (186 mg, 0,318 mmol, 63%).

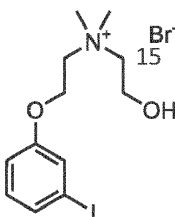


^1H -RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,67 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,28 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,81 (s a, 2H), 3,40 - 3,37 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,06 (s, 6H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,49 - 1,42 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 12H), 0,86 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (151 MHz, CDCl_3) δ 156,57, 139,05, 133,57, 129,55, 112,29, 87,02, 69,49, 65,78, 65,27, 56,24, 51,95, 51,94, 39,77, 32,02, 30,87, 29,69, 29,67, 29,45, 29,45, 29,22, 26,20, 24,80, 22,81, 14,26.

Ejemplo 23

Preparación de bromuro de (2-hidroxiethyl)-[2-(2-yodofenoxy)etil]-dimetilamonio (23)

Se usaron el agente alquilante K (350 mg, 1,07 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (646 μl , 6,42 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 23. El tiempo de reacción fue de 1 h.



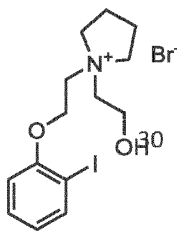
a la temperatura de 67°C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (398 mg, 0,96 mmol, 90%). ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,42 — 7,38 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 7,7, 7,7, 1,1 Hz, 1H), 5,35 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,55 — 4,50 (m, 2H), 3,95 — 3,88 (m, 4H), 3,64 — 3,60 (m, 2H), 3,28 (s, 6H).

5

Ejemplo 24

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(2-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (24)

- 10 Se usaron el agente alquilante K (350 mg, 1,07 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (376 μl, 3,21 mmol, 3,0 eq.) para la síntesis del compuesto 24. El tiempo de reacción fue de 90 min a la temperatura de 77°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso de color amarillo pálido (331 mg, 0,75 mmol, 70%).



15

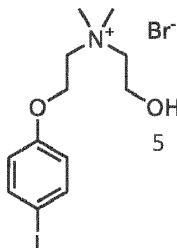
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,81 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 8,3, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 7,7, 7,4, 1,2 Hz, 1H), 5,34 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,54 - 4,46 (m, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,83 - 3,65 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 4H)).

Ejemplo 25

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-[2-(4-yodofenoxi)etil]-dimetilamonio (25)

Se usaron el agente alquilante L (350 mg, 1,07 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol

25



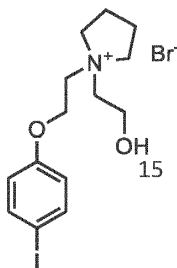
(646 μl, 6,42 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 25. El tiempo de reacción fue de 3 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (384 mg, 0,92 mmol, 86%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,67 - 7,61 (m, 2H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 5,31 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 4H), 3,58 - 3,50 (m, 2H), 3,20 (s, 6H).

30

Ejemplo 26

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(4-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (26)

35



Se usaron el agente alquilante L (350 mg, 1,07 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (376 μl, 3,21 mmol, 3,0 eq.) para la síntesis del compuesto 26. El tiempo de reacción fue de 3 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido (380 mg, 0,86 mmol, 80%). ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,64

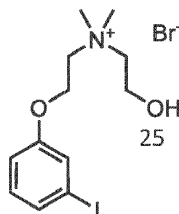
40

(d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,33 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,43 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 4H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 2,12 - 2,05 (m, 4H).

Ejemplo 27

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-[2-(3-yodofenoxi)etil]-dimetilamonio (27)

Se usaron el agente alquilante M (300 mg, 0,918 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol

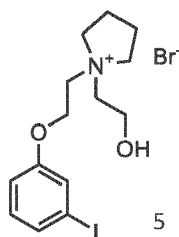


(554 μ l, 5,51 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 27. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (368 mg, 0,88 mmol, 96%). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 — 7,34 (m, 2H), 7,15 — 7,08 (m, 1H), 7,05 — 7,00 (m, 1H), 5,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,51 — 4,42 (m, 2H), 3,92 — 3,81 (m, 4H), 3,58 — 3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 6H).

Ejemplo 28

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[2-(3-yodofenoxi)etil]pirrolidin-1-io (28)

Se usaron el agente alquilante M (300 mg, 0,918 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (322 μ l, 2,75 mmol, 3,0 eq.) para la síntesis del compuesto 28. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso de color amarillo que cristalizó tras enfriar (380 mg, 0,86 mmol, 80%).

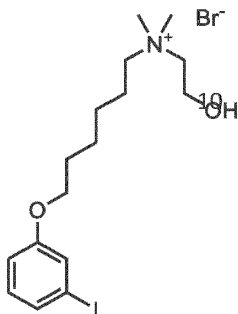


^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 — 7,33 (m, 2H), 7,15 — 7,07 (m, 1H), 7,05 — 6,98 (m, 1H), 5,32 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,45 (t, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,92 — 3,79 (m, 4H), 3,78 — 3,58 (m, 4H), 3,56 — 3,47 (m, 2H), 2,17 — 2,02 (m, 4H).

Ejemplo 29

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-[6-(3-yodofenoxi)hexil]-dimetilamonio (29)

Se usaron el agente alquilante N (350 mg, 0,914 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol

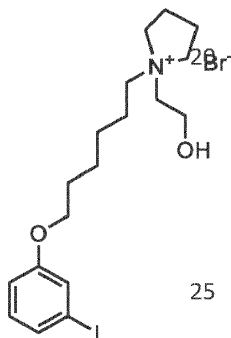


(552 μ l, 5,48 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 29. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (395 mg, 0,84 mmol, 92%). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 5,27 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,46 - 3,28 (m, 4H), 3,07 (s, 6H), 1,78 - 1,62 (m, 4H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 2H).

Ejemplo 30

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[6-(3-yodofenoxi)hexil]pirrolidin-1-io (30)

Se usaron el agente alquilante N (350 mg, 0,914 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol

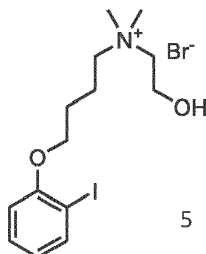


(320 μ l, 2,74 mmol, 3,0 eq.) para la síntesis del compuesto 30. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo pálido (399 mg, 0,88 mmol, 80%). ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 — 7,24 (m, 2H), 7,10 — 7,02 (m, 1H), 6,98 — 6,91 (m, 1H), 5,28 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,85 — 3,73 (m, 2H), 3,65 — 3,44 (m, 4H), 3,42 — 3,26 (m, 4H), 2,11 — 1,97 (m, 4H), 1,78 — 1,62 (m, 4H), 1,51 — 1,39 (m, 2H), 1,39 — 1,25 (m, 2H).

Ejemplo 31

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-[4-(2-yodofenoxi)butil]-dimetilamonio (31)

Se usaron el agente alquilante O (355 mg, 1,00 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (604 μ l, 6,00 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 31. El tiempo de reacción fue de 2,5 h a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso incoloro (418 mg, 0,94 mmol, 94%).

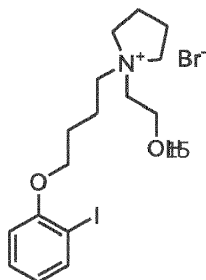


^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,79 — 6,72 (m, 1H), 5,28 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 — 3,79 (m, 2H), 3,52 — 3,37 (m, 4H), 3,10 (s, 6H), 2,01 — 1,86 (m, 2H), 1,86 — 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 32

Preparación de bromuro de 1-(2-hidroxietil)-1-[4-(2-yodofenoxi)butil]pirrolidin-1-io (32)

Se usaron el agente alquilante O (355 mg, 1,00 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (468 μ l, 4,00 mmol, 4,0 eq.) para la síntesis del compuesto 32. El tiempo de reacción fue de 2,5 h.

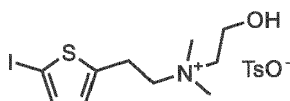


a la temperatura de 70°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso de color amarillo (388 mg, 0,83 mmol, 83%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,76 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,3, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 5,28 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,86 - 3,77 (m, 2H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,38 (m, 6H), 2,14 - 2,00 (m, 4H), 1,99 - 1,85 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H).

Ejemplo 33

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxiethyl)-[2-(5-yodotiofen-2-il)etil]-dimetilamonio (33)

Se usaron el agente alquilante P (250 mg, 0,612 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(dimetilamino)etanol (370 μl, 3,67 mmol, 6,0 eq.) para la síntesis del compuesto 33. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 65°C. Se obtuvo el producto como un sólido blanco (273 mg, 0,55 mmol, 90%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0

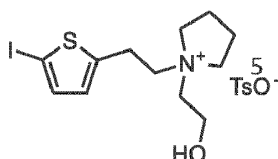


Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,33 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ejemplo 34

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxiethyl)-1-[2-(5-yodotiofen-2-il)etil]pirrolidin-1-io (34)

Se usaron el agente alquilante P (250 mg, 0,612 mmol, 1 eq.), DMF (1 ml) y 2-(pirrolidin-1-il)etanol (358 μl, 3,06 mmol, 5,0 eq.) para la síntesis del compuesto 34. El tiempo de reacción fue de 2 h a la temperatura de 65°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color marrón (120 mg, 0,23 mmol, 37%).

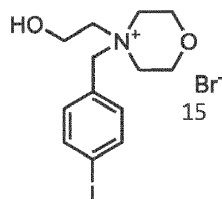


¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,36 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,90 — 3,76 (m, 2H), 3,70 — 3,51 (m, 6H), 3,51 — 3,43 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,13 — 2,00 (m, 4H).

Ejemplo 35

Preparación de bromuro de 4-(2-hidroxiethyl)-4-(4-yodobencil)morfolin-4-io (35)

Se usaron el agente alquilante F (300 mg, 1,01 mmol, 1 eq.) y 4-(2-hidroxiethyl)morfolina (4,00 ml, 33,0 mmol, 32,7 eq.) para la síntesis del compuesto 35. El tiempo de reacción fue de 18 horas a la



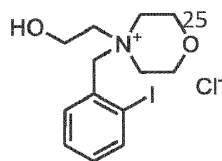
temperatura de 72°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color rosa amorfo (418 mg, 0,98 mmol, 97%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,49 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,03 — 3,90 (m, *J* = 3,6 Hz, 6H), 3,54 — 3,40 (m, 6H).

Ejemplo 36

Preparación de cloruro de 4-(2-hidroxiethyl)-4-(2-yodobencil)morfolin-4-io (36)

Se usaron el agente alquilante G (300 mg, 1,19 mmol, 1 eq.) y 4-(2-hidroxiethyl)morfolina (4,00 ml, 33,0 mmol,

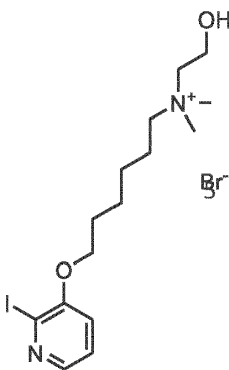
27,7 eq.) para la síntesis del compuesto 36. El tiempo de reacción fue de 18 h a la temperatura de 72°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color marrón amorfo (364 mg, 0,948 mmol, 80%).



¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 - 8,06 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 5,86 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,14 - 3,96 (m, 4H), 3,95 - 3,82 (m, 4H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,41 - 3,27 (m, 2H).

Ejemplo 37

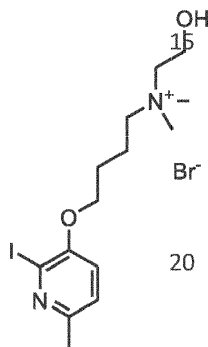
Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-{6-[(2-yodopiridin-3-il)oxi]hexil}-dimetilamonio (37) - no forma parte de la invención



Se usaron el agente alquilante Q (200 mg, 0,521 mmol, 1 eq.) y 2-(dimetilamino)etanol (2,00 ml, 19,9 mmol, 38,2 eq.) para la síntesis del compuesto 37. El tiempo de reacción fue de 40 min a la temperatura de 75°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso incoloro (240 mg, 0,51 mmol, 97%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (dd, *J* = 3,0, 3,0 Hz, 1H), 7,37 — 7,32 (m, 2H), 5,27 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,87 — 3,77 (m, 2H), 3,44 — 3,29 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 1,83 — 1,65 (m, 4H), 1,59 — 1,46 (m, 2H), 1,42 — 1,28 (m, 2H).

Ejemplo 38

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-{4-[(2-yodo-6-metilpiridin-3-il)oxi]butil}-dimetilamonio (38) — no forma parte de la invención

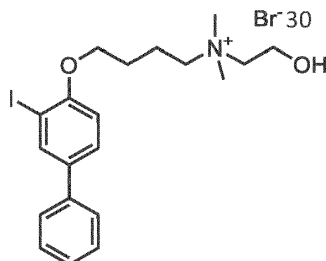


Se usaron el agente alquilante R (200 mg, 0,540 mmol, 1 eq.) y 2-(dimetilamino)etanol (2,00 ml, 19,9 mmol, 36,9 eq.) para la síntesis del compuesto 38. El tiempo de reacción fue de 40 min a la temperatura de 75°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso incoloro (246 mg, 0,54 mmol, 99%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,08 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,90 - 3,76 (m, 2H), 3,52 - 3,32 (m, 4H), 3,10 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 39

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-{4-[(3-yodo-1,1'-bifenil)-4-il]oxi}butil}-dimetilamonio (39) - no forma parte de la invención

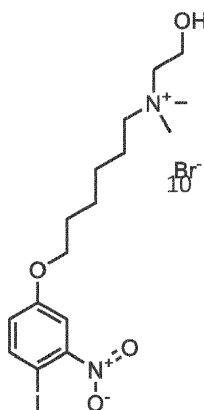
- 5 Se usaron el agente alquilante S (200 mg, 0,464 mmol, 1 eq.) y 2-(dimetilamino)etanol (2,00 ml, 19,9 mmol, 42,9 eq.) para la síntesis del compuesto 39. El tiempo de reacción fue de 40 min a la temperatura de 75°C. Se obtuvo el producto como un líquido viscoso incoloro que cristalizó tras



- 10 enfriar (238 mg, 0,46 mmol, 99%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,57 (m, *J* = 7,3, 1,3 Hz, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,30 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,13 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,90 - 3,81 (m, 2H), 3,55 - 3,39 (m, 4H), 3,12 (s, 6H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,70 (m, 2H).

15 Ejemplo 40

Preparación de bromuro de (2-hidroxietil)-[6-(4-yodo-3-nitrofenoxi)hexil]-dimetilamonio (40)



- 20 Se usaron el agente alquilante T (300 mg, 0,700 mmol, 1 eq.) y 2-(dimetilamino)etanol (2,00 ml, 19,9 mmol, 28,4 eq.) para la síntesis del compuesto 4. El tiempo de reacción fue de 40 min a la temperatura de 75°C. Se obtuvo el producto como un sólido de color amarillo brillante (362 mg, 0,70 mmol, 100%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 5,27 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,04 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,46 - 3,29 (m, 4H), 3,08 (s, 6H), 1,80 - 1,63 (m, 4H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H).

II. Síntesis de sustancias radiomarcadas

30 Ejemplo 23

Disolución A: se pusieron PdCl₂ (1 mg) y acetonitrilo (1 ml) en un tubo de microcentrifugación de 2 ml, se agitó la suspensión resultante en un baño ultrasónico durante 15 min. Luego, se centrifugó la suspensión obtenida y se decantó del PdCl₂ sólido no disuelto.

- 35 Disolución B: ácido ascórbico (30 mg) en agua desionizada (1 ml)

Disolución C: compuesto 4 (1 mg) en agua desionizada (100 μl)

- 40 Se pusieron las disoluciones A (4 μl), B (2 μl) y C (1 μl) en un tubo de microcentrifuga de 0,5 ml. Se agitó el tubo suavemente, se dejó la mezcla 15 min a temperatura ambiente y posteriormente se centrifugó. Entonces, se añadió una disolución acuosa de Na¹²⁵I (8 μl, 74,0 MBq) y se agitó la mezcla de reacción suavemente. Se selló el tubo mediante una película de plástico, se centrifugó y posteriormente se sumergió en un baño de agua precalentado

hasta 75°C. Después de 1 h, se retiró el tubo del baño, se centrifugó y se sumergió de nuevo en el baño para que el disolvente vaporizado en la parte superior del tubo volviera a la disolución restante. Después de otra hora, se retiró el tubo, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó la mezcla de reacción con agua desionizada (100 µl). Se insertó resina de intercambio aniónico fuerte en el ciclo de TsO⁻ (5 granos, tamaño de partícula de 650 - 820 µm, 1 meq. ml⁻¹) en el tubo para retirar la mayor parte del ¹²⁵I⁻ libre. Posteriormente, se decantaron los granos de resina de intercambio aniónico, se transfirió la disolución a un tubo de centrifugación limpio y se enjuagaron los granos de resina de intercambio aniónico con agua desionizada (2 x 50 µl), que luego se añadió a la primera disolución. Se filtró la disolución resultante a través de un filtro de jeringa de 0,20 µm. Se obtuvo la sustancia radiomarcada 4 (55,8 MBq, 75%) con una buena pureza radioquímica según el análisis de radio-HPLC (figura 1).

III. Pruebas biológicas

Determinación *in vitro* de valores de CI₅₀ de los análogos de colina

El valor de CI₅₀ corresponde a una concentración del análogo dado de colina que reduce la acumulación de cloruro de colina, el ligando natural de los transportadores de colina, al 50% del valor máximo. Para el ensayo, se usó el cloruro de colina marcado con tritio, es decir, [³H]-cloruro de colina. Se realizó el ensayo *in vitro* en la línea celular PC-3 derivada de un carcinoma de próstata humano, que se sabe que sobreexpresa transportadores de colina. Para la determinación de la CI₅₀, se cultivaron las células PC-3 en placas de cultivo de 24 pocillos hasta una confluencia del 90%. Como control negativo, se usó una línea celular de carcinoma de ovario humano SKOV3 preparada a la confluencia del 90% en placas de 24 pocillos.

Se retiró el medio de cultivo de las células así preparadas en placas de cultivo y se enjuagaron las células con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Posteriormente, se añadieron 0,3 ml de "tampón de incubación" (Tris 25 mM/HCl, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgSO₄ 0,8 mM, glucosa 5 mM, NaCl 140 mM, pH ajustado a 7,4) a las células. Luego se añadieron 0,1 ml de la disolución de la sustancia sometida a prueba (análogo de colina) en el tampón de incubación a las células PC-3 en concentraciones tales que después de añadir [³H]-cloruro de colina, las concentraciones resultantes del análogo sometido a prueba serían las siguientes: 0 M, 10⁻⁸ M, 10⁻⁷ M, 10⁻⁶ M, 5 x 10⁻⁶ M, 10⁻⁵ M, 10⁻⁴ M, 5 x 10⁻⁴ M, 10⁻³ M, 5x10⁻³ M. Cada concentración se sometió a ensayo por triplicado.

A las células SKOV3 se les añadieron 0,1 ml de la disolución del compuesto sometido a prueba (análogo de colina) en el tampón de incubación en concentraciones tales que después de la adición de [³H]-cloruro de colina las concentraciones del análogo de colina en el medio con células fueron de 0 M y 10⁻⁴ M. Cada concentración se sometió a prueba por triplicado.

Posteriormente, se incubaron todas las células preparadas de esta manera (PC-3 y SKOV3) con los análogos de colina durante 15 minutos a la temperatura de 37°C.

Luego se añadieron 0,1 ml de la disolución de [³H]-cloruro de colina en el tampón de incubación a todos los pocillos que contenían células, de modo que 0,1 ml de la disolución tuvo una actividad de 15 kBq y que la concentración final de [³H]-cloruro de colina en el medio con las células fue de 0,81 x 10⁻⁶ M. Luego, se incubaron las células a 37°C durante un periodo de 60 min. Después de la incubación, se retiró toda la disolución tampón de las células. Se enjuagaron las células con PBS, que posteriormente se retiró, y se añadieron 0,2 ml de disolución acuosa de NaOH (0,1 M) a cada pocillo. Se incubaron las células con hidróxido de sodio durante 30 min a 37°C. Luego, se homogeneizó el lisado con una pipeta y se usaron 10 µl del lisado para la determinación de la concentración de proteína mediante el ensayo del ácido bicínico (BCA).

Se transfirió cuantitativamente el lisado restante (180 µl) a viales de centelleo que contenían una disolución de centelleo preparada previamente (2 ml de la disolución en cada vial). Luego, se enjuagó cada pocillo adicionalmente con 0,2 ml de agua pura y se añadió esta disolución a los viales de centelleo correspondientes. Se cerraron los viales de centelleo y se agitó su contenido en un agitador.

A otros tres viales de centelleo que contenían disolución de centelleo (2 ml de la disolución en cada vial) se añadieron las muestras patrón de [³H]-cloruro de colina (es decir, 10 µl de disolución de [³H]-cloruro de colina junto con 180 µl de disolución acuosa de NaOH (0,1 M) y 200 µl de agua). Se cerraron los viales y se agitó su contenido en el agitador.

Posteriormente, se midió la radiactividad de cada vial de centelleo usando un contador de centelleo líquido (contador de centelleo líquido Tri-Carb 2910TR, PerkinElmer). Luego se usaron las cuentas registradas por segundo (cps) para calcular la acumulación de [³H]-cloruro de colina en las muestras de células individuales. Estos resultados se corrigieron con respecto a la cantidad aplicada de radiactividad (patrones de [³H]-cloruro de colina) y la cantidad de proteínas en cada muestra celular. Se usaron estos valores para construir una curva sigmoidea de dependencia entre la tasa de acumulación de [³H]-cloruro de colina y la concentración del ligando competidor (análogo de colina) (curva de inhibición, figura 2). Se calcularon los valores de CI₅₀ a partir de estas curvas de inhibición.

Evaluación de los valores de Cl_{50} obtenidos *in vitro* para los análogos de colina

Usando el método descrito anteriormente, se determinaron los valores de Cl_{50} para 40 análogos de colina según la presente invención, y también para hemicolinio-3, fluorometilcolina y colina (remítase a la tabla 1). Se eligió la colina por ser un ligando natural de los transportadores de colina, se eligió el hemicolinio-3 como representante clásico de los inhibidores de los transportadores de colina y se usa de manera rutinaria la fluorometilcolina marcada con flúor radiactivo (^{18}F) en medicina nuclear para diagnosticar el carcinoma de próstata. Los valores de Cl_{50} determinados para el hemicolinio-3 y la colina eran acordes a los datos publicados ($7,3 \times 10^{-6} \text{ mol l}^{-1}$ para colina y $1,7 \times 10^{-5} \text{ mol l}^{-1}$ para hemicolinio-3 [Müller S. A. *et al.* (2009), Eur. J. Nucl. Med. mol. Imaging 36, 1434-1442]). Veintiséis derivados de colina según la presente invención presentaban los mismos o mayores valores de Cl_{50} que el hemicolinio-3, y dieciocho derivados de colina según la presente invención presentaban mayores valores de Cl_{50} que la fluorometilcolina, que se usa de manera rutinaria en medicina nuclear para diagnosticar el carcinoma de próstata. En el caso de ocho derivados según la presente invención, los valores de Cl_{50} fueron incluso mayores que el valor de Cl_{50} determinado para la colina (ligando natural).

Determinación de propiedades farmacológicas básicas de análogos de colina.

Para veinte de los análogos de colina sometidos a prueba, se determinaron la estabilidad en el plasma, la unión a proteínas plasmáticas, la estabilidad microsómica y la permeabilidad a través de membrana artificial (PAMPA) (tabla 2). La mayoría de los análogos de colina en estudio han demostrado suficiente estabilidad en plasma después de dos horas de incubación (> 70 al 80% de la cantidad original de la sustancia). La unión a proteínas plasmáticas influye principalmente en la distribución del fármaco en el organismo. La unión a proteínas plasmáticas ha mostrado valores relativamente mayores (> 20% unido a proteínas plasmáticas) para seis análogos de colina en estudio. Más de la mitad de los derivados de colina sometidos a prueba se metabolizaron bastante rápido (aclaramiento interno > $50 \mu\text{l.min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$) por microsomas hepáticos. Todos los compuestos estudiados a continuación presentaron una baja capacidad para atravesar la membrana artificial por difusión pasiva. Esta es una propiedad deseable, que permite una distribución específica de estas sustancias y respalda adicionalmente su uso terapéutico o en diagnóstico planificado (los transportadores de colina se localizan en la membrana plasmática de las células). En general, las sustancias han mostrado propiedades farmacológicas adecuadas tanto para aplicaciones de diagnóstico como terapéuticas.

Tabla 1. Cl_{50} de los derivados novedosos

Análogo de colina	Cl_{50} (mol. l^{-1})
Ejemplo 1	$4,7 \times 10^{-5}$
Ejemplo 2	$9,2 \times 10^{-5}$
Ejemplo 3	$2,5 \times 10^{-5}$
Ejemplo 4	$1,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo 5	$7,4 \times 10^{-6}$
Ejemplo 6	$8,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 7	$1,6 \times 10^{-5}$
Ejemplo 8	$1,2 \times 10^{-4}$
Ejemplo 9	$9,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo 10	$1,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 11	$1,5 \times 10^{-4}$
Ejemplo 12	$8,0 \times 10^{-5}$
Ejemplo 13	$2,9 \times 10^{-5}$
Ejemplo 14	$1,9 \times 10^{-4}$
Ejemplo 15	$8,4 \times 10^{-6}$
Ejemplo 16	$2,4 \times 10^{-4}$
Ejemplo 17	$7,4 \times 10^{-4}$
Ejemplo 18	$1,8 \times 10^{-4}$
Ejemplo 19	$1,6 \times 10^{-4}$
Ejemplo 20	$6,3 \times 10^{-6}$
Ejemplo 21	$4,3 \times 10^{-7}$
Ejemplo 22	$1,9 \times 10^{-6}$
Ejemplo 23	$2,5 \times 10^{-5}$
Ejemplo 24	$4,7 \times 10^{-6}$
Ejemplo 25	$2,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 26	$1,8 \times 10^{-5}$
Ejemplo 27	$2,2 \times 10^{-5}$
Ejemplo 28	$1,5 \times 10^{-5}$
Ejemplo 29	$4,4 \times 10^{-8}$
Ejemplo 30	$9,1 \times 10^{-7}$

Ejemplo 31	$1,1 \times 10^{-5}$
Ejemplo 32	$5,1 \times 10^{-6}$
Ejemplo 33	$4,5 \times 10^{-7}$
Ejemplo 34	$1,0 \times 10^{-5}$
Ejemplo 35	$2,7 \times 10^{-4}$
Ejemplo 36	$4,3 \times 10^{-5}$
Ejemplo 37	$1,4 \times 10^{-6}$
Ejemplo 38	$1,8 \times 10^{-5}$
Ejemplo 39	$1,3 \times 10^{-6}$
Ejemplo 40	$1,4 \times 10^{-7}$
Hemicolinio-3	$2,9 \times 10^{-5}$
Fluorometilcolina	$1,6 \times 10^{-5}$
Colina	$3,7 \times 10^{-6}$

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas *in vitro* de los derivados 1-8 y 14-20

Análogo de colina de ejemplo	Estabilidad en plasma (120 min)	Unión a proteínas plasmáticas	Estabilidad microsómica		“Ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela” (PAMPA)
	[%]	[%]	$t_{1/2}$ [min]	Aclaramiento interno [$\mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$]	$\log Pe$
1	28,4	19,5	165,0	8,4	-9,88
2	59,0	25,2	97,6	14,2	-9,98
3	76,4	48,8	1,3	1035,8	-10,20
4	63,9	28,5	1,2	1123,6	-10,50
5	43,0	34,7	15,6	88,6	-10,26
6	81,3	26,5	1,1	1232,0	-8,48
7	97,6	16,7	15,3	90,6	-8,49
8	89,9	28,3	34,8	39,8	-9,04
14	80,7	16,9	61,3	22,6	-9,49
15	84,9	18,6	18,8	73,6	-7,74
16	79,0	4,4	119,5	11,6	-8,30
17	58,4	5,7	1732,5	0,8	-7,75
18	73,4	9,7	22,0	63,0	-7,55
19	91,3	33,9	8,3	166,4	-10,12
20	81,3	7,88	4,5	310	-8,44

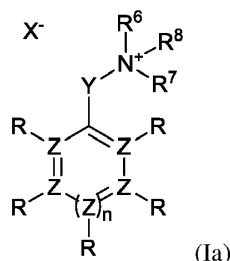
Aplicabilidad Industrial

La invención puede usarse en medicina para la localización y el tratamiento de varios tipos de enfermedades tumorales y otros trastornos caracterizados por una función o expresión patológica de transportadores de colina.

$$\begin{array}{c}
 \text{X}^- \\
 | \\
 \text{Y} - \text{N}^+ \begin{array}{l} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{array} \\
 | \\
 \begin{array}{c} \text{R} \quad \text{Z} \quad \text{R} \\ \parallel \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{Z} \quad \text{R} \\ \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \text{Z} \quad \text{R} \\ \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \text{Z} \quad \text{R} \\ \quad \quad \quad \diagdown \quad \diagup \\ \quad \quad \quad \text{Z}_n \quad \text{R} \end{array}
 \end{array}
 \quad (\text{I})$$

3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en los que los sustituyentes R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ^{123}I ; ^{124}I ; ^{125}I ; ^{127}I ; ^{131}I ; arilo C_6 a C_{10} ; alcoxilo C_1 a C_{14} ; benciloxilo; NO_2 .

4. Análogos de colina aromáticos yodados de fórmula general Ia



en la que

- el anillo que contiene átomos Z se selecciona de anillo de benceno y anillo de tiofeno;
 - R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ^{127}I ; alquilo C_1 a C_{14} ; alquenilo C_2 a C_{14} ; alquinilo C_2 a C_{14} ; arilo C_6 a C_{10} ; heteroarilo C_3 a C_6 que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclilo C_3 a C_6 que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; alcoxilo C_1 a C_{14} ; ariloxilo C_6 a C_{10} ; heteroariloxilo C_3 a C_6 que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterocicililoxilo C_3 a C_6 que comprende de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; benciloxilo; alquiltio C_1 a C_{14} ; halógeno; OH; SH; NH_2 ; alquilamino C_1 a C_{14} ; arilamino C_6 a C_{10} ; acilamino C_1 a C_{14} ; di(alquil C_1 a C_{14})amino, en el que los alquilo son iguales o diferentes; di(aril C_6 a C_{10})amino, en el que los arilos son iguales o diferentes; di(acil C_1 a C_{14})amino, en el que los acilos son iguales o diferentes; CN; nitro y COOR_n , en el que R_n es H o alquilo C_1 a C_{14} o arilo;
 - mientras que al menos uno de los sustituyentes R es ^{127}I ;
 - R^6 es 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo o 4-hidroxibutilo;
 - R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1 a C_6 ; alquenilo C_2 a C_6 ; alquinilo C_2 a C_6 ; cicloalquilo C_3 a C_8 ; cicloalquenilo C_3 a C_8 ; arilo C_6 a C_{10} ; heteroarilo C_3 a C_6 que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O, S, N; heterociclilo C_3 a C_6 que comprende uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S, N; mientras que R^7 y R^8 pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo OH o un grupo hidroxialquilo C_1 - C_4 ; o
 - R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de cuatro a siete miembros, que comprende opcionalmente al menos un heteroátomo adicional seleccionado de O, S, N, opcionalmente sustituido con un grupo OH o un grupo hidroxialquilo C_1 - C_4 ; o
 - mientras que al menos uno, preferiblemente de manera exacta uno, de los sustituyentes R^6 , R^7 y R^8 está sustituido con un grupo OH o con un grupo hidroxialquilo C_1 - C_4 ;
 - Y es un conector formado por una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que opcionalmente 1 átomo de carbono puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o de azufre; y
 - X^- es un anión farmacéuticamente aceptable;
- con la condición de que:
- cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ^{127}I , y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es $-\text{CH}_2-$, R^6 es 2-hidroxietilo, entonces NR^7R^8 no es un grupo dimetilamino o pirrolidino,
 - cuando de manera exacta uno de los sustituyentes R es ^{127}I y está en la posición *orto*, y todos los demás sustituyentes R son átomos de hidrógeno, Y es $-\text{CH}_2-$, R^6 es 2-hidroxietilo, R^7 es etilo o 2-hidroxietilo, entonces R^8 no es metilo.

5. Compuestos según la reivindicación 4, en los que Y es una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, mientras que 1 átomo de carbono se reemplaza por oxígeno.
6. Compuestos según la reivindicación 4, en los que Y es una cadena hidrocarbonada lineal que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.
7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en los que los sustituyentes R se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; ¹²⁷I; arilo C₆ a C₁₀; alcoxilo C₁ a C₁₄; benciloxilo; NO₂.
8. Compuestos según la reivindicación 4, seleccionados del grupo que comprende: 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(3-yodo-4-metoxifenil)etyl]-dimetilamonio, 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(3,5-di-yodo-4-metoxifenil)etyl]-dimetilamonio, 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[3-(3-yodo-4-metoxifenil)propil]-dimetilamonio, 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(4-yodofenil)etyl]-pirrolidin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietyl)-1-[2-(4-yodofenil)etyl]-pirrolidin-1-io, metanosulfonato de (2-hidroxietyl)-(3-yodobencil)-dimetilamonio, metanosulfonato de 1-(2-hidroxietyl)-1-(3-yodobencil)pirrolidin-1-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-(4-yodobencil)-dimetilamonio, bromuro de dietil-(2-hidroxietyl)-(4-yodobencil)amonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-(4-yodobencil)pirrolidin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietyl)-1-(2-yodobencil)piperidin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de dietil-(2-hidroxietyl)-(2-yodobencil)amonio, 4-metilbencenosulfonato de 1,4-bis(2-hidroxietyl)-1-(2-yodobencil)piperazin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de [3-(4-hexiloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietyl)-dimetilamonio, metanosulfonato de [3-(4-decilo-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietyl)-dimetilamonio, bromuro de (2-hidroxietyl)-[2-(2-yodofenoxi)etyl]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[2-(2-yodofenoxi)etyl]pirrolidin-1-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-[2-(4-yodofenoxi)etyl]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[2-(4-yodofenoxi)etyl]pirrolidin-1-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-[2-(3-yodofenoxi)etyl]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[2-(3-yodofenoxi)etyl]pirrolidin-1-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-[6-(3-yodofenoxi)hexil]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[6-(3-yodofenoxi)hexil]pirrolidin-1-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-[4-(2-yodofenoxi)butil]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[4-(2-yodofenoxi)butil]pirrolidin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(5-yodotiofen-2-il)etyl]-dimetilamonio, 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-hidroxietyl)-1-[2-(5-yodotiofen-2-il)etyl]pirrolidin-1-io, bromuro de 4-(2-hidroxietyl)-4-(4-yodobencil)morfolin-4-io, bromuro de 4-(2-hidroxietyl)-4-(2-yodobencil)morfolin-4-io, bromuro de (2-hidroxietyl)-[6-(4-yodo-3-nitrofenoxi)hexil]-dimetilamonio.
9. Preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, opcionalmente en forma de sal o solvato farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo, una carga y/o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como medicamentos y/o agentes de diagnóstico.
11. Análogos de colina aromáticos yodados de fórmula general I según la reivindicación 1, para su uso en un método de radioterapia y/o radiodiagnóstico de trastornos que implican la función o expresión patológica de transportadores de colina seleccionados del grupo que consiste en enfermedades oncológicas, tales como carcinoma de próstata, carcinoma de pulmón, glioma; trastornos inflamatorios; aterosclerosis.
12. Uso de los compuestos de fórmula general I según la reivindicación 1, para radiodiagnóstico *in vitro*.
13. Análogos de colina aromáticos yodados de fórmula general I según la reivindicación 4, seleccionados del grupo que consiste en: 4-metilbencenosulfonato de [3-(4-hexiloxi-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietyl)-dimetilamonio, metanosulfonato de [3-(4-decilo-3-yodofenil)propil]-(2-hidroxietyl)-dimetilamonio, bromuro de (2-hidroxietyl)-[6-(3-yodofenoxi)hexil]-dimetilamonio, bromuro de 1-(2-hidroxietyl)-1-[6-(3-yodofenoxi)hexil]pirrolidin-1-io, 4-metilbencenosulfonato de (2-hidroxietyl)-[2-(5-yodotiofen-2-il)etyl]-dimetilamonio, bromuro de (2-hidroxietyl)-[4-[(3-yodo-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]butil]-dimetilamonio, bromuro de (2-hidroxietyl)-[6-(4-yodo-3-nitrofenoxi)hexil]-dimetilamonio, para su uso como medicamentos.

Fig. 1

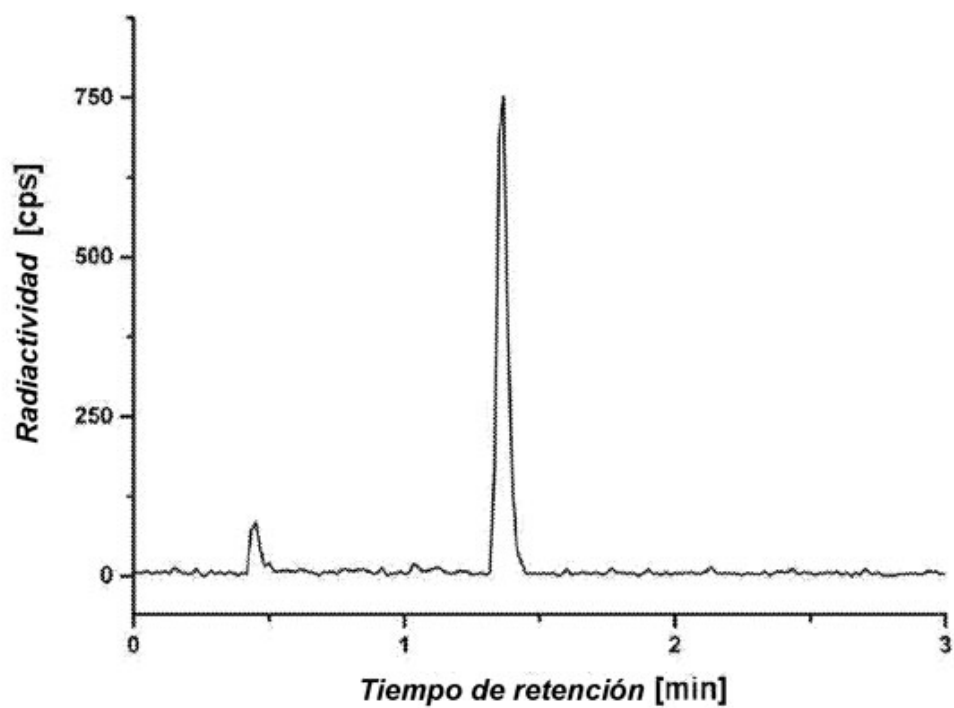


Fig. 2

