OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE &

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-023386- -00000-0000
Fecha: 2009-03-06 16:39:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 663

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000039**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: Alemana
Lugar de Constitución: Alemania
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK
Dirección: World Trade Center, Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10.
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/008042 Fecha Septiembre 7, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/028688 Fecha Marzo 13, 2008

(6) Título (54) **AGENTES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS MARCADOS CON ^{18}F Y MÉTODOS RELACIONADOS.**

Clasificación Internacional (51) A61K 51/08, C07K 7/06, A61K 51/04, C07C 255/58

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Septiembre 8, 2006	06090166.7
EP	Abril 23, 2007	07090079.0

(9) Comprobante de pago No. 09-17,323 **Fecha** Marzo 4 de 2009

(10) **ANEXOS**

[X]	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
[X]	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
[X]	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 07-076.578
[ ]	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
[ ]	Declaraciones.
[X]	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[X]	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
[X]	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)
[X]	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
[ ]	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
[ ]	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
[ ]	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
[ ]	Arte final 12 x 12.
[ ]	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
[ ]	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
[X]	Otros. Búsqueda Internacional.

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/008042

1. **Lutz LEHMANN,**
   Bornemannstr. 6, 13357 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

2. **Ananth SRINIVASAN,**
   Leibnitzstr. 56, 10629 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

3. **Thomas BRUMBY,**
   Lepsiusstr. 60 12163 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

4. **Detlef SÜLZLE,**
   Olafstr. 88, 13467 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

5. **Timo STELLFELD,**
   Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Alemana

6. **Keith GRAHAM,**
   Anklamer Strasse 18, 10115 Berlín
   Alemania
   Nacionalidad: Británica

7. **Mylène KARRAMKAM,**
   7 lot Cassiopée, F-97122 Dupuy
   Francia
   Nacionalidad: Francesa

8. **Simon AMETAMEY,**
   Uetlibergstr. 308, CH-8045 Zurich
   Suiza
   Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-023386- -00000-0000

Fecha: 2009-03-06 16:39:15 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 663

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,323
FECHA : MARZO 4 DE 2009

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105792153	03/03/2009	2,106,000.00

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

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

QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1783, **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1963, hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007, otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista. doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

LEY 404 GCBA
LEGALIZACION
07031211734 6
$20.00
12/03/2007
13:51:46

LEY404 GCBA
LEGALIZACION
07031205471 3
$39.00
12/03/2007
13:51:54

N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co- 26
rresponda n y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- ....- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Ondia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50

N 007422052

LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general amplio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que correspondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de marcas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones necesarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre, marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposición u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán presentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir

N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renuncias, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA – (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" – Patentes y licencias – (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut – pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negativa.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comercial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B 283, que la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft", con sede en Berlín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la Sociedad "Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft" de Berlín. Berlín, 22 de enero de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en oblea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTILLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certificado en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Regional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf – Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes pertinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible. Hay un sello que dice: "LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTORES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –

N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.".- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- **Constancias Notariales: Identidad de la Compare-**

ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presente escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Registro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la presente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

ESCRIBANA
MARIA SILVINA
LASARTE

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES
CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

N 007422054

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

LEGALIZACION

L 007495413

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el Nº 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

COLEGIO DE ESCRIBANOS · LEGALIZACION · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL - REPUBLICA ARGENTINA

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS APOSTILLA

10. Firma

CONSEJERO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 March 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/028688 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 51/08 (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01) *C07C 255/58* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/008042

(22) International Filing Date:
7 September 2007 (07.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06090166.7 8 September 2006 (08.09.2006) EP
07090079.0 23 April 2007 (23.04.2007) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and

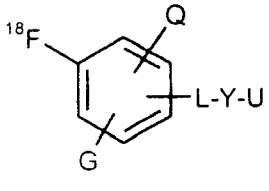
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Bornemannstr. 6, 13357 Berlin (DE). **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE]; Leibnitzstr. 56, 10629 Berlin (DE). **BRUMBY, Thomas** [DE/DE]; Lepsiusstr. 60, 12163 Berlin (DE). **SÜLZLE, Detlef** [DE/DE]; Olafstr. 88, 13467 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE). **GRAHAM, Keith** [GB/DE]; Anklamer Strasse 18, 10115 Berlin (DE). **KARRAMKAM, Mylène** [FR/FR]; 7 lot Cassiopée, F-97122 Dupuy (FR). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstr. 308, CH-8045 Zurich (CH).

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

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

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR 18F LABELED AGENTS



(II)

(57) **Abstract:** The present invention relates to novel compounds suitable for or already radiolabeled with ^{18}F, methods of making such compounds and use of such compounds for diagnostic imaging. Such labeled compounds are characterized by Formula II, wherein the substituents G, Q, L, Y and U have the meaning as defined in the specification and claims.

WO 2008/028688 A2

12

COMPOUNDS AND METHODS FOR ^{18}F LABELED AGENTS

Field of invention:

This invention relates to novel compounds suitable for radiolabeling or already being radiolabeled with halogen, more specifically with ^{18}F, a method of making such compounds, a composition comprising such compounds, their use for diagnostic imaging, a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of such novel compounds, such compounds for use as medicament, as diagnostic imaging agent and most specifically as imaging agent for Positron Emission Tomography.

Background art:

Over the last few years, *in-vivo* scanning using Positron Emission Tomography (PET) has increased. PET is both a medical and research tool. It is used heavily in clinical oncology for medical imaging of tumors and the search for metastasis, and for clinical diagnosis of certain diffuse brain diseases such as those causing various types of dementias. Radiotracers consisting of a radionuclide stably bound to a biomolecule are used for *in vivo* imaging of disorders.

In designing an effective radiopharmaceutical tracer for use as a diagnostic agent, it is imperative that the drug has appropriate *in vivo* targeting and pharmacokinetic properties. Fritzberg *et al.* (*J. Nucl. Med.*, 1992, 33:394) state further that radionuclide chemistry and associated linkages underscore the need to optimize the attachment and labelling of chemical modifications of the biomolecule carrier, diluent, excipient or adjuvant. Hence the type of radionuclide, the type of biomolecule and the method used for linking them to one another may have a crucial effect onto the radiotracer properties.

Peptides are biomolecules that play a crucial role in many physiological processes including actions as neurotransmitters, hormones, and antibiotics. Research has shown their importance in such fields as neuroscience, immunology, pharmacology and cell biology. Some peptides can act as chemical messenger. They bind to receptor on the target cell surface and the biological effect of the ligand is transmitted to the target tissue. Hence the specific receptor binding property of the ligand can be exploited by labelling the ligand with a radionuclide. Theoretically, the high affinity of the ligand for the receptor facilitates retention of the radio labeled ligand in receptor expressing tissues. However, it

is still under investigation which peptides can efficiently be labeled and under which conditions the labelling shall occur. It is well known that receptor specificity of ligand peptide may be altered during chemical reaction. Therefore an optimal peptidic construct has to be determined.

Tumors overexpress various receptor types to which peptide bound specifically. Boerman *et al.* (*Seminar in Nuclear Medicine*, 30(3) July, 2000; pp195-208) provide a non exhaustive list of peptides binding to receptor involved in tumor, *i.e.*, somatostatin, vasoactive intestinal peptide (VIP), bombesin binding to gastrin-releasing peptide (GRP) receptor, gastrin, cholecystokinin (CCK) and calcitonin.

The radionuclides used in PET scanning are typically isotopes with short half lives such as ^{11}C (~20 min), ^{13}N (~10 min), ^{15}O (~2 min), ^{68}Ga (~68 min) or ^{18}F (~110 min). Due to their short half lives, the radionuclides must be produced in a cyclotron which is not too far away in delivery-time from the PET scanner. These radionuclides are incorporated into biologically active compounds or biomolecules that have the function to vehicle the radionuclide into the body though the targeted site, for example a tumor.

The linkage of the radionuclide to the biomolecule is done by various methods resulting in the presence or not of a linker between the radionuclide and the biomolecule. Hence, various linkers are known. C.J.Smith *et al.* ("*Radiochemical investigations of ^{177}Lu-DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH$_2$: an in vitro / in vivo assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells.*" *Nucl. Med. Bio.*, 30(2):101-9; 2003) disclose radiolabeled bombesin wherein the linker is DOTA-X where X is a carbon tether. However, the radiolabel ^{177}Lu (half life 6,5 days) does not match the biological half-life of the native bombesin what makes the ^{177}Lu-DOTA-X-bombesin a non-appropriate radiotracer for imaging tumor.

E.Garcia Garayoa *et al.* ("*Chemical and biological characterization of new Re(CO)$_3$/[^{99m}Tc](CO)3 bombesin Analogues.*" *Nucl. Med. Biol.*, 17-28; 2007) disclose a spacer between the radionuclide [^{99m}Tc] and the bombesin wherein the spacer is -β-Ala-β-Ala- and 3,6-dioxa-8-aminooctanoic acid. E.Garcia Garayoa *et al.* conclude that the different spacer does not have a significant effect on stability or on receptor affinity.

Listed above linkers have been specifically designed for a specific type of radionuclide and determine the type and chemical conditions of the radiobinding method.

More recently, peptides have been conjugated to a macrocyclic chelator for labelling with ^{64}Cu, ^{86}Y, and ^{68}Ga for PET application. However, such radionuclides interact with the *in vivo* catabolism resulting in unwanted physiologic effects and chelate attachment.

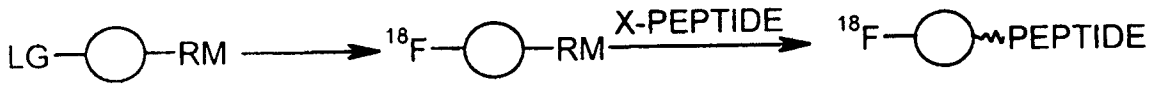
The nucleophilic aromatic ^{18}F-fluorination reaction is of great importance for ^{18}F-labeled radiopharmaceuticals which are used as *in vivo* imaging agents for targeting and visualizing diseases, *e.g.*, solid tumors or diseases of brain. A very important technical goal in using ^{18}F-labeled radiopharmaceuticals is the quick preparation and administration of the radioactive compound due to the fact that the ^{18}F isotopes have a short half-life of about only 111 minutes.

^{18}F-labeled compounds are gaining importance due to the availability thereof as well as due to the development of methods for labeling biomolecules. It has been shown that some compounds labeled with ^{18}F produce images of high quality. Additionally, the longer lifetime of ^{18}F would permit longer imaging times and allow preparation of radiotracer batches for multiple patients and delivery of the tracer to other facilities, making the technique more widely available to clinical investigators. Additionally, it has been observed that the development of PET cameras and availability of the instrumentation in many PET centers is increasing. Hence, it is increasingly important to develop new tracers labeled with ^{18}F.

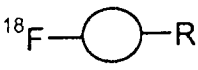
The nucleophilic aromatic ^{18}F-fluorination reaction is of great importance for ^{18}F-labeled radiopharmaceuticals which are used as *in vivo* imaging agents targeting and visualizing diseases, *e.g.*, solid tumors.

Various methods of radiofluorination have been published using different precursors or starting material for obtaining ^{18}F-labeled peptides. Due to the smaller size of peptides, both higher target-to-background ratios and rapid blood clearance can often be achieved with radiolabeled peptides. Hence, short-lived positron emission tomography (PET) isotopes are potential candidates for labelling peptides. Among a number of positron-emitting nuclides, fluorine-18 appears to be the best candidate for labelling bioactive peptides by virtue of its favourable physical and nuclear characteristics. The major disadvantage of labelling peptides with ^{18}F is the laborious and time-consuming preparation of the ^{18}F labelling agents. Due to the complex nature of peptides and several functional groups associated with the primary structure, ^{18}F-labeled peptides are not

prepared by direct fluorination. Hence, difficulties associated with the preparation of ^{18}F-labeled peptide were alleviated with the employment of prosthetic groups as shown below. Several such prosthetic groups have been proposed in the literature, including N-succinimidyl-4-[^{18}F] fluorobenzoate, m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobenzyl)-benzamide, N-(p-[^{18}F]fluorophenyl) maleimide, and 4-[^{18}F] fluorophenacylbromide. Almost all of the methodologies currently used today for the labeling of peptides and proteins with ^{18}F utilize active esters of the fluorine labeled synthon.



◯ = aliphatic, aromatic or hetero-aromatic, alicyclic



= PROSTHETIC GROUP

RM = reactive moiety

LG = Leaving group that can be replaced by ^{18}F

X = functional group for reaction with RM

Okarvi *et al.* ("*Recent progress in fluorine-18 labeled peptide radiopharmaceuticals.*" *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001 Jul; 28(7):929-38)) present a review of the recent developments in ^{18}F-labeled biologically active peptides used in PET.

Xianzhong Zhang *et al.* ("*^{18}F-labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer.*" *J. Nucl. Med.*, 47(3):492-501 (2006)) relate to the 2-step method detailed above. [Lys3]Bombesin ([Lys3]BBN) and aminocaproic acid-bombesin(7-14) (Aca-BBN(7-14)) were labeled with ^{18}F by coupling the Lys3 amino group and Aca amino group, respectively, with N-succinimidyl-4-^{18}F-fluorobenzoate (^{18}F-SFB) under slightly basic condition (pH 8.5). Unfortunately, the obtained ^{18}F-FB-[Lys3]BBN is metabolically relatively unstable having for result to reduce the extent of use of the ^{18}F-FB-[Lys3]BBN for reliable imaging of tumor.

Thorsten Poethko *et al.* („*Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F-labeled RGD and octreotide analogs.*" *J. Nucl. Med.*, 2004 May; 45(5):892-902) relate to a 2-step method for labelling RGD and octreotide analogs. The method discloses the steps of radiosynthesis of the ^{18}F-labeled aldehyde or ketone and

There are only a few publications about nucleophilic aromatic ^{18}F-fluorination reactions of trimethyl ammonium substituted aromatic derivatives which contain two or more substituents beside the trimethylammonium moiety:

Oya *et al.* treated [2-Chloro-5-(2-dimethylcarbamoyl-phenylsulfanyl)-4-nitro-phenyl]-trimethyl-ammonium triflate with [^{18}F] potassium fluoride and obtained the desired ^{18}F-labeled compound (*J. Med. Chem.*, 2002, 45(21):4716-4723).

Li *et al.* report on the ^{18}F-fluorination reaction of 4-(N,N,N-trimethylammonium)-3-cyano-3'-iodobenzophenone triflate (*Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14(2):287-294).

Enas *et al.* convert (2,2-Dimethyl-1,3-dioxo-indan-5-yl)-trimethyl-ammonium triflate into the desired ^{18}F-labeled compound (*J. Fluorine Chem.*, 1993, 63(3):233-41).

Seimbille *et al.* and other groups have labeled (2-Chloro-4-nitro-phenyl)-trimethyl-ammonium triflate successfully with ^{18}F (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 2005, 48, 11:829-843).

(2-Benzyloxy-4-formyl-phenyl)-trimethyl-ammonium triflate has successfully been labeled with ^{18}F at high temperature (130°C) by Langer *et. al.* (*Bioorg. Med. Chem.*, EN; 9; 3; 2001:677-694).

Lang *et al.* have radiolabeled trimethyl-(2-methyl-4-pentamethylphenyl methoxycarbonyl-phenyl)-ammonium triflate by using [^{18}F] potassium fluoride (*J. Med. Chem.*, 42, 9, 1999:1576-1586).

Trimethyl-(4-nitro-naphthalen-1-yl)-ammonium triflate has been labeled with ^{18}F by Amokhtari *et al.* (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*; S42, 1 (1999):S622-S623).

Lemaire *et al.* have converted (2-formyl-5-methoxy-phenyl)-trimethyl-ammonium triflate into the desired ^{18}F-labeled product (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001:S857-S859).

VanBrocklin *et al.* describe the ^{18}F labeling of (2-bromo-4-nitro-phenyl)-trimethyl-ammonium triflate (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 44; 2001:S880-S882) and

Cetir Centre Medic report on the successful ^{18}F-labeling of (5-Chloro-8-hydroxy-quinolin-7-yl)-trimethyl-ammonium triflate (EP 1 563 852 A1).

D.A.Sutton *et al.* ("*Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniobenzene iodide, a protein-solubilizing agent*", *Biochem. J.*, 1972, 130:589-595) disclose model derivatives which consist of a benzene substituted with trimethylammonium, an electron withdrawing nitro group and a glycine, phenylalanine or acetyltyrosine.

C.Lemaire *et al.* ("*Highly enantioselective synthesis of no-carrier-added 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa by chiral phase-transfer alkylation*", *Eur. J. Org. Chem.*, 2004:2899-2904) disclose 2-[^{18}F]fluoro-4,5-dimethoxybenzaldehyde to be used to prepare 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa.

L.Lang *et al.* ("*Development of fluorine-18-labeled 5-HT$_{1A}$ antagonists*", *J. Med. Chem.*, 1999, 42(9):1576-1586) disclose conversion of pentamethyl 4-(trimethylammonium trifluormethanesulfonate)benzoate and pentamethyl 3-methyl-4-(trimethylammonium trifluormethansulfonate)benzoate to the respective ^{18}F substituted benzoyl chloride which is then coupled with WAY 100635 (N-{2-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazino]ethyl}-N-(2-pyridyl)cyclohexanecarboxamide).

S.Oya *et al.* ("*New PET imaging agent for the serotonin transporter: [^{18}F]ACF (2-[(-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio]-N,N-dimethyl-benzenmethanamine)*", *J. Med. Chem.*, 2002, 45:4716-4723) disclose conversion of [2-chloro-5-(2-dimethylaminocarbonyl-phenylthio)-4-nitro-phenyl]trimethylammonium trifluoromethanesulfonate to the respective ^{18}F substituted compound.

M.J.Al-Darwich *et al.* („*Enantioselective synthesis of non-carrier-added (n.c.a.) (S)-4-chloro-2-[^{18}F]fluorophenylalanine and (S)-(α-methyl)-4-chloro-2-[18F]fluorophenylalanine*", *J. Fluorine Chem.*, 1996, 80:117-124) disclose 4-chloro-2-trimethylammoniumbenz-aldehyde triflate to be reacted to 4-chloro-2-[^{18}F]fluorobenzaldehyde which are then further reacted to yield the title compounds.

Y.Seimbille *et al.* ("*Fluorine-18 labeling of 6,7-disubstituted anilinoquinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of ^{18}F-Iressa and related molecular probes*", *J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 2005, 48:829-843, *i.a.*, report on the reaction of 3-chloro-4-trimethylammonium nitrobenzene trifluoro-

methanesulfonate to give 3-chloro-4-[^{18}F]flouroaniline via 3-chloro-4-[^{18}F]fluoro-nitro-benzene.

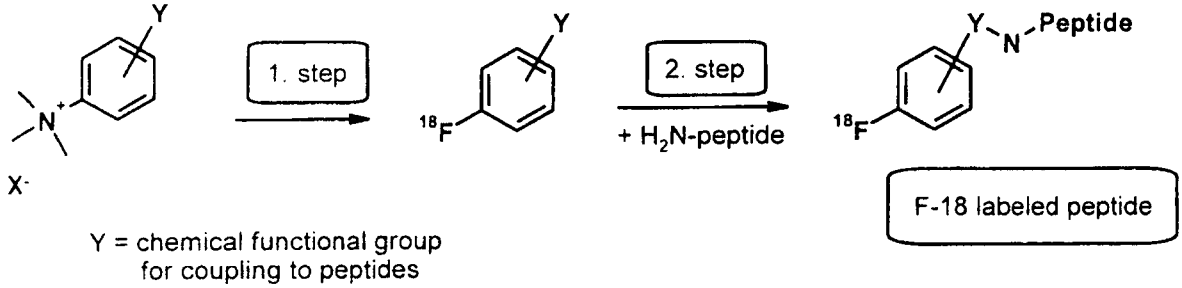
WO 2002/44144 A1 relates to nucleophilic reaction for preparing radiolabeled imaging agents using [^{18}F]fluoride to react with trimethylammoniumbenzene compounds.

WO 2006/083424 A2 relates to [^{18}F]-radiolabeled compounds and the manufacture thereof.

Most of these mentioned ^{18}F-labeled aromatic derivatives which contain two or more additional substituents cannot be coupled to chemical functionalities like amines, thiols, carboxylic acids, phenols or other chemicals groups of complex molecules like peptides without further transformations.

^{18}F labeling of more complex radiopharmaceuticals like peptides takes place in all known publications in a two- or multi-step strategy (see Scheme 2, review article: *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, 28:929-938).

For these kinds of ^{18}F-labeling also mono-substituted trimethylammonium benzene derivatives are used and react in a first step with [^{18}F] potassium fluoride to obtain substituted [^{18}F]-fluoro-benzene derivatives. These compounds are then coupled in a second step to larger and more complex molecules like peptides, small molecules or nucleotides (see scheme 2).



Scheme 2

Especially 4-[^{18}F]fluorobenzaldehyde has been used in many examples for F-18 labelling of complex molecules (*e.g.*, *J. Nucl. Med.*, 2004, 45(5):892-902). But also N-succinimidyl-8-[4'-[^{18}F]fluorobenzylamino]suberate (*Bioconjugate Chem.*, 1991, 2:44-49), 4-[^{18}F]fluorophenacyl bromide and 3-[^{18}F]fluoro-5-nitrobenzimidate (*J. Nucl. Med.*, 1987,

28:462-470), m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobenzyl)-benzamide (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 1989, 26:287-289,), *N*-{4-[4-[^{18}F]fluorobenzylidene(aminooxy)-butyl}-maleimide (*Bioconjugate Chem.*, 2003, 14:1253-1259), [^{18}F]*N*-(4-fluorobenzyl)-2-bromoacetamide (*Bioconjugate Chem.*, 2000, 11:627-636) and [^{18}F]-3,5-difluorophenyl azide (and 5 derivatives) (*J. Org. Chem.*, 1995, 60:6680–6681) are known examples. F-18 labeling of peptides via para-[18F]-fluorobenzoates is also a very common method either by coupling of the corresponding acid with additional activating agents (such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxy-7-azabenzotriazole (DCC/HOAt) or N-[(dimethyl-amino)-1H-1,2,3-triazolyl[4,5]pyridine-1-yl-methylene]-N-methyl-methan-aminium hexafluorophosphate N-oxide (HATU/DIPEA, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2002, 29:754-759) or by isolated N-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate (*Nucl. Med. Biol.*, 1996, 23:365).

None of these compounds and none of other published compounds allow a direct (one-step) labeling of peptides with ^{18}F-fluoride.

Therefore is an object of the present invention the development of a practical and mild technique for ^{18}F labeling of molecules like, *e.g.*, peptides, oligonucleotides or small molecule targeting agents and to provide radiofluorination methods for obtaining radiotracer based on receptor specific peptides for the detection of tumors.

Summary of the Invention:

The object of the present invention is solved as detailed herein below.

A first aspect of the present invention refers to novel compounds having general chemical Formula A (general chemical Formula I), wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- and to pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof. These compounds are precursors for a single step labeling more preferably radiolabeling to yield the novel compounds according to the second aspect of the present invention.

A second aspect of the present invention refers to novel compounds (radiopharmaceuticals, labeled ^{18}F), having general chemical Formula A, wherein K = W (general chemical Formula II) and to pharmaceutically acceptable salts of inorganic or

organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

Compounds having general chemical Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- (general chemical Formula I), can be converted into compounds having general chemical Formula A, wherein K = W (general chemical Formula II), by means of a one-step labeling more preferably radiolabeling reaction with a fluoine isotope, more specifically with ^{18}F.

A third aspect of the present invention refers to a one-step method of labeling more preferably radiolabeling compounds having general chemical Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^-, in order to arrive at compounds having general chemical Formula A, wherein K = W.

A fourth aspect of the present invention refers to compositions, more preferably to diagnostic compositions, comprising a compound having general chemical Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^-, or a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant. According to this fourth aspect the present invention further refers to compositions, more preferably diagnostic compositions, comprising a radiolabelled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, or a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant.

A fifth aspect, the present invention refers to a method of imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labeled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, or a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

A sixth aspect of the present invention refers to a kit for preparing a radiopharmaceutical preparation, said kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of the compound of Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^-, or a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof and further optionally an acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant supplied as a mixture with the compound having general chemical Formula I or

independently for the manufacture of a compound having general chemical Formula II. More preferably, the present invention relates to a kit comprising a compound or composition, as defined herein above, in powder form, and a container containing an appropriate solvent for preparing a solution of the compound or composition for administration to an animal, including a human.

A seventh aspect of the present invention refers to a compound having general chemical Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- or W, or of a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof for use as medicament and, if K = W, for use as diagnostic imaging agent and more specifically for use as imaging agent for PET.

An eighth aspect of the present invention refers to a use of a compound having general chemical Formula A, wherein K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- or W, or of a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof for the manufacture of a medicament, more specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent and most specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent.

A ninth aspect of the present invention refers to bombesin analogs that bind specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis. In a preferred embodiment, the bombesin analog is a peptide having sequence from Seq ID 1 to Seq ID 102 or those sequences disclosed below.

Further aspects of the present invention are directed to methods and intermediates useful for synthesizing the tumor imaging compounds having general chemical Formulae I and II as described herein below.

Detailed Description of the Invention:

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "alkyl", by itself or as part of another group, refers to a straight chain or branched chain alkyl group with 1 to 20 carbon atoms such as, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, heptyl, hexyl, decyl. Alkyl groups can also be substituted, such as by halogen atoms, hydroxyl groups, C_1-C_4 alkoxy groups

or C_6-C_{12} aryl groups (which, intern, can also be substituted, such as by 1 to 3 halogen atoms). More preferably alkyl is C_1-C_{10} alkyl, C_1-C_6 alkyl or C_1-C_4 alkyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "cycloalkyl" by itself or as part of another group, refers to mono- or bicyclic chain of alkyl group with 3 to 20 carbon atoms such as, for example cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl. More preferably cycloalkyl is C_3-C_{10} cycloalkyl or C_5-C_8 cycloalkyl, most preferably C_6 cycloalkyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "heterocycloalkyl", by itself or as part of another group, refers to groups having 3 to 20 mono- or bi-ring atoms of a cycloalkyl; and containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms. More preferably heterocycloalkyl is C_3-C_{10} heterocycloalkyl, C_5-C_8 heterocycloalkyl or C_5-C_{14} heterocycloalkyl, most preferably C_6 heterocycloalkyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "aralkyl" refers to aryl- substituted alkyl radicals such as benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenylethyl, phenylbutyl and diphenylethyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "aryloxy" refers to aryl groups having an oxygen through which the radical is attached to a nucleus, examples of which are phenoxy.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "alkenyl" and "alkynyl" are similarly defined as for alkyl, but contain at least one carbon-carbon double or triple bond, respectively. More preferably C_2-C_6 alkenyl and C_2-C_6 alkynyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "lower unbranched or branched alkyl" shall have the following meaning: a substituted or unsubstituted, straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting substantially of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to eight carbon atoms, *e.g.*, but not limited to methyl, ethyl, n-propyl, n-pentyl, 1,1-dimethylethyl (t-butyl), n-heptyl and the like.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "aralkenyl" refers to aromatic structure (aryl) coupled to alkenyl as defined above.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "alkoxy (or alkyloxy), aryloxy, and aralkenyloxy" refer to alkyl, aryl, and aralkenyl groups respectively linked by an oxygen atom, with the alkyl, aryl, and aralkenyl portion being as defined above.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "salts of inorganic or organic acids", "inorganic acid" and "organic acid" refer to mineral acids, including, but not being limited to: acids such as carbonic, nitric, phosphoric, hydrochloric, perchloric or sulphuric acid or the acidic salts thereof such as potassium hydrogen sulphate, or to appropriate organic acids which include, but are not limited to: acids such as aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulphonic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoracetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, fumaric, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methansulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic, trifluormethansulfonic and sulfanilic acid, respectively.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "aryl" by itself or as part of another group refers to monocyclic or bicyclic aromatic groups containing from 6 to 12 carbon atoms in the ring portion, preferably 6-10 carbons in the ring portion, such as phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "heteroaryl" by itself or as part of another group, refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π (pi) electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms (where examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxathiinyl, 2*H*-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3*H*-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4*H*-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4a*H*-carbazolyl, carbazolyl, carbolinyl, phenanthridinyl, acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl and phenoxazinyl groups).

Whenever the term substituted is used, it is meant to indicate that one or more hydrogens on the atom indicated in the expression using "substituted" is replaced with a selection from the indicated group, provided that the indicated atom's normal valency is not exceeded, and that the substitution results in a chemically stable compound, i. e. a compound that is sufficiently robust to survive isolation to a useful degree of purity from a reaction mixture, and formulation into a pharmaceutical composition. The substituent groups may be selected from halogen atoms, hydroxyl groups, C_1-C_4 alkoxy groups or C_6-C_{12} aryl groups (which, intern, can also be substituted, such as by 1 to 3 halogen atoms).

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "fluorine isotope" (F) refers to all isotopes of the fluorine atomic element. Fluorine isotope (F) is selected from radioactive or non-radioactive isotope. The radioactive fluorine isotope is selected from ^{18}F . The non-radioactive "cold" fluorine isotope is selected from ^{19}F.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "prodrug" means any covalently bonded compound, which releases the active parent pharmaceutical according to formula II.

The term "prodrug"as used throughout this text means the pharmacologically acceptable derivatives such as esters, amides and phosphates, such that the resulting in vivo biotransformation product of the derivative is the active drug as defined in the compounds of formula (I). The reference by Goodman and Gilman (The Pharmaco- logical Basis of Therapeutics, 8 ed, McGraw-HiM, Int. Ed. 1992,"Biotransformation of Drugs", p 13-15) describing prodrugs generally is hereby incorporated. Prodrugs of a compound of the present invention are prepared by modifying functional groups present in the compound in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or in vivo, to the parent compound. Prodrugs of the compounds of the present invention include those compounds wherein for instance a hydroxy group, such as the hydroxy group on the asymmetric carbon atom, or an amino group is bonded to any group that, when the prodrug is administered to a patient, cleaves to form a free hydroxyl or free amino, respectively.

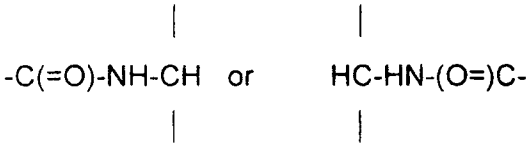
Typical examples of prodrugs are described for instance in WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 and WO 99/33792 all incorporated herein by reference.

Prodrugs are characterized by excellent aqueous solubility, increased bioavailability and are readily metabolized into the active inhibitors in vivo.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "amino acid sequence" and "peptide" are defined herein as a polyamide obtainable by (poly)condensation of at least two amino acids.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "amino acid" means any molecule comprising at least one amino group and at least one carboxyl group, but which has no peptide bond within the molecule. In other words, an amino acid is a molecule that has a carboxylic acid functionality and an amine nitrogen having at least one free hydrogen, preferably in alpha position thereto, but no amide bond in the molecule structure. Thus, a dipeptide having a free amino group at the N-terminus and a free carboxyl group at the C-terminus is not to be considered as a single "amino acid" in the above definition. The amide bond between two adjacent amino acid residues which is obtained from such a condensation is defined as "peptide bond". Optionally, the nitrogen atoms of the polyamide backbone (indicated as NH above) may be independently alkylated, e.g., with C_1-C_6-alkyl, preferably CH_3.

An amide bond as used herein means any covalent bond having the structure



wherein the carbonyl group is provided by one molecule and the NH-group is provided by the other molecule to be joined. The amide bonds between two adjacent amino acid residues which are obtained from such a polycondensation are defined as "peptide bonds". Optionally, the nitrogen atoms of the polyamide backbone (indicated as NH above) may be independently alkylated, *e.g.*, with -C_1-C_6-alkyl, preferably -CH_3.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, an amino acid residue is derived from the corresponding amino acid by forming a peptide bond with another amino acid.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, an amino acid sequence may comprise naturally occurring and/or synthetic / artificial amino acid residues, proteinogenic and/or non-proteinogenic amino acid residues. The non-

proteinogenic amino acid residues may be further classified as (a) homo analogues of proteinogenic amino acids, (b) β-homo analogues of proteinogenic amino acid residues and (c) further non-proteinogenic amino acid residues.

Accordingly, the amino acid residues may be derived from the corresponding amino acids, *e.g.*, from

- proteinogenic amino acids, namely Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr and Val; or
- non-proteinogenic amino acids, such as
  - homo analogues of proteinogenic amino acids wherein the sidechain has been extended by a methylene group, *e.g.*, homoalanine (Hal), homoarginine (Har), homocysteine (Hcy), homoglutamine (Hgl), homohistidine (Hhi), homoisoleucine (Hil), homoleucine (Hle), homolysine (Hly), homomethionine (Hme), homophenylalanine (Hph), homoproline (Hpr), homoserine (Hse), homothreonine (Hth), homotryptophane (Htr), homotyrosine (Hty) and homovaline (Hva);
  - β-homo analogues of proteinogenic amino acids wherein a methylene group has been inserted between the α-carbon and the carboxyl group yielding β-amino acids, *e.g.*, β-homoalanine (βHal), β-homoarginine (βHar), β-homoasparagine (βHas), β-homocysteine (βHcy), β-homoglutamine (βHgl), β-homohistidine (βHhi), β-homoisoleucine (βHil), β-homoleucine (βHle), β-homolysine (βHly), β-homomethionine (βHme), β-homophenylalanine (βHph), β-homoproline (βHpr), β-homoserine (βHse), β-homothreonine (βHth), β-homotryptophane (βHtr), β-homotyrosine (βHty) and β-homovaline (βHva);
  - further non-proteinogenic amino acids, *e.g.*, α-aminoadipic acid (Aad), β-aminoadipic acid (βAad), α-aminobutyric acid (Abu), α-aminoisobutyric acid (Aib), β-alanine (βAla), 4-aminobutyric acid (4-Abu), 5-aminovaleric acid (5-Ava), 6-aminohexanoic acid (6-Ahx), 8-aminooctanoic acid (8-Aoc), 9-aminononanoic acid (9-Anc), 10-aminodecanoic acid (10-Adc), 12-aminododecanoic acid (12-Ado), α-aminosuberic acid (Asu), azetidine-2-carboxylic acid (Aze), β-cyclohexylalanine (Cha), aitrulline (Cit), dehydroalanine (Dha), γ-carboxyglutamic acid (Gla), α-cyclohexylglycine (Chg), propargylglycine (Pra), pyroglutamic acid (Glp), α-tert-butylglycine (Tle), 4-benzoylphenylalanine (Bpa), δ-hydroxylysine (Hyl), 4-hydroxyproline (Hyp), allo-isoleucine (alle), lanthionine (Lan), (1-naphthyl)alanine (1-Nal), (2-naphthyl)alanine (2-Nal), norleucine (Nle), norvaline (Nva), ornithine (Orn), phenylglycin (Phg), pipecolic acid (Pip), sarcosine (Sar), selenocysteine (Sec),

statine (Sta), β-thienylalanine (Thi), 1,2,3,4-tetrahydroisochinoline-3-carboxylic acid (Tic), allo-threonine (aThr), thiazolidine-4-carboxylic acid (Thz), γ-aminobutyric acid (GABA), iso-cysteine (iso-Cys), diaminopropionic acid (Dpr), 2,4-diaminobutyric acid (Dab), 3,4-diaminobutyric acid (γβDab), biphenylalanine (Bip), phenylalanine substituted in para-position with -C_1-C_6 alkyl, -halide, -NH_2, -CO_2H or Phe(4-R) (wherein R = -C_1-C_6 alkyl, -halide, -NH_2, or -CO_2H); peptide nucleic acids (PNA, *cf.*, P.E. Nielsen, *Acc. Chem. Res.*, 32, 624-30);

- or their N-alkylated analogues, such as their N-methylated analogues.

Cyclic amino acids may be proteinogenic or non-proteinogenic, such as Pro, Aze, Glp, Hyp, Pip, Tic and Thz.

For further examples and details reference can be made to, *e.g.*, J.H. Jones, *J. Peptide Sci.*, 2003, 9, 1-8 which is herein incorporated by reference.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "non-proteinogenic amino acid" and "non-proteinogenic amino acid residue" also encompass derivatives of proteinogenic amino acids. For example, the side chain of a proteinogenic amino acid residue may be derivatized thereby rendering the proteinogenic amino acid residue "non-proteinogenic". The same applies to derivatives of the C-terminus and/or the N-terminus of a proteinogenic amino acid residue terminating the amino acid sequence.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, a proteinogenic amino acid residue is derived from a proteinogenic amino acid selected from the group consisting of Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr and Val either in L- or D-configuration; the second chiral center in Thr and Ile may have either R- or S-configuration. Therefore, for example, any posttranslational modification of an amino acid sequence, such as N-alkylation, which might naturally occur renders the corresponding modified amino acid residue "non-proteinogenic", although in nature said amino acid residue is incorporated in a protein. Preferably modified amino acids are selected from N-alkylated amino acids, ß-amino acids, γ-amino acids, lanthionines, dehydro amino acids, and amino acids with alkylated guanidine moieties.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "peptidomimetic" relates to molecules which are related to peptides, but with different properties. A peptidomimetic is a small protein-like chain designed to mimic a peptide.

They typically arise from modification of an existing peptide in order to alter the molecule's properties. For example, they may arise from modifications to change the molecule's stability or biological activity. This can have a role in the development of drug-like compounds from existing peptides. These modifications involve changes to the peptide that will not occur naturally.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "peptide analogs", by itself refers to synthetic or natural compounds which resemble naturally occurring peptides in structure and/or function.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "pharmaceutically acceptable salt" relates to salts of inorganic and organic acids, such as mineral acids, including, but not limited to, acids such as carbonic, nitric or sulfuric acid, or organic acids, including, but not limited to acids such as aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic and sulphonic acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methansulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic and sulfanilic acid.

If a chiral center or another form of an isomeric center is present in a compound having general chemical Formulae A, I, II, III or IV of the present invention, as given hereinafter, all forms of such isomers, including enantiomers and diastereoisomers, are intended to be covered herein. Compounds containing a chiral center may be used as a racemic mixture or as an enantiomerically enriched mixture, or the racemic mixture may be separated using well-known techniques and an individual enantiomer maybe used alone. In cases in which compounds have unsaturated carbon-carbon double bonds, both the cis-isomer and trans-isomers are within the scope of this invention. In cases in which compounds may exist in tautomeric forms, such as keto-enol tautomers, each tautomeric form is contemplated as being included within the scope of the present invention whether existing in equilibrium or predominantly in one form.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "oligonucleotide" shall have the following meaning: short sequences of nucleotides, typically with twenty or fewer bases. Examples are, but are not limited to, molecules named and cited in the book: "*The aptamers handbook. Functional oligonuclides and their*

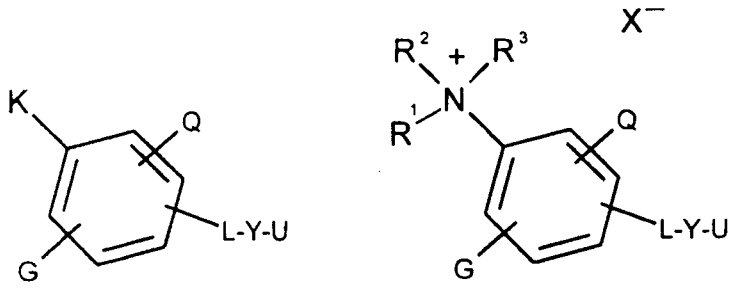
application" by Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. An example for such an oligonucleotide is TTA1 (*J. Nucl. Med.*, 2006, April, 47(4):668-78).

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "aptamer" refers to an oligonucleotide, comprising from 4 to 100 nucleotides, wherein at least two single nucleotides are connected to each other via a phosphodiester linkage. Said aptamers have the ability to bind specifically to a target molecule (see ,*e.g.*, M Famulok, G Mayer, "*Aptamers as Tools in Molecular Biology and Immunology*", in: "*Combinatorial Chemistry in Biology, Current Topics in Microbiology and Immunology*" (M Famulok, CH Wong, EL Winnacker, Eds.), Springer Verlag Heidelberg, 1999, Vol. 243, 123-136). There are many ways known to the skilled person of how to generate such aptamers that have specificity for a certain target molecule. An example is given in WO 01/09390 A, the disclosure of which is hereby incorporated by reference. Said aptamers may comprise substituted or non-substituted natural and non-natural nucleotides. Aptamers can be synthesized *in vitro* using, *e.g.*, an automated synthesizer. Aptamers according to the present invention can be stabilized against nuclease degradation, *e.g.*, by the substitution of the 2'-OH group versus a 2'-fluoro substituent of the ribose backbone of pyrimidine and versus 2'-O-methyl substituents in the purine nucleic acids. In addition, the 3' end of an aptamer can be protected against exonuclease degradation by inverting the 3' nucleotide to form a new 5'-OH group, with a 3' to 3' linkage to a penultimate base.

For the purpose of this invention, the term "nucleotide" refers to molecules comprising a nitrogen-containing base, a 5-carbon sugar, and one or more phosphate groups. Examples of said base comprise, but are not limited to, adenine, guanine, cytosine, uracil, and thymine. Also non-natural, substituted or non-substituted bases are included. Examples of 5-carbon sugar comprise, but are not limited to, D-ribose, and D-2-desoxyribose. Also other natural and non-natural, substituted or non-substituted 5-carbon sugars are included. Nucleotides as used in this invention may comprise from one to three phosphates.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "halogen" refers to F, Cl, Br and I.

In a **first aspect** the present invention refers to compounds having general chemical Formula A (general chemical Formula I), wherein **K** = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})\ X^{-}$:



A I

wherein:

-G is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(R^4)SO_2R^5$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pyrryl, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-pyridyl, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$, and $-PO(OR^5)_2$ or another electron-drawing group wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group,

For the purposes of the present invention, the term "electron-drawing group" or "electron withdrawing group" refers to a chemical moiety (substituent) which is attached to the benzene ring, which is able to decrease the electron density of the benzene ring and which is listed in Chem. Rev. (1991), 91, 165-195, Table1 (and references therein) with values of σ_m or $\sigma_p > 0$;

-Q is hydrogen, lower unbranched or branched alkyl, aryl, heteroaryl, $-O-(C_1-C_4$ alkyl), -CN, -halogen, $-SO_2-R^4$, $-NO_2$ or a condensed aryl or condensed

heteroaryl wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group,

wherein **R^4** is hydrogen or lower unbranched or branched alkyl and
R^5 is lower unbranched or branched alkyl,

-L- is a bond, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO-, $-C\equiv C-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-SO_2-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^{10}-$, -O-, $-(S)_p-$, $-C(=O)NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, $-C(=S)O-$, C_1-C_6 cycloalkyl, alkenyl, heterocycloalkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkylenoxy, arylenoxy, aralkyloxy, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- and -NH-O-,

wherein
d is an integer of from 1 to 6,,
m and n, independently, are any integer of from 0 to 5,
-E- is a bond, -S-, -O- or $-NR^9-$,
wherein R^9 is H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,
p is any integer of from 1 to 3 ,
R^{10}, R^{11} and R^{12}, independently, are selected from the group comprising H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and
R^{13} is H, substituted or nonsubstituted, linear or branched C_1-C_6 alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl,

-Y- is a bond or a spacer,

U is a targeting agent, preferably selected from the group comprising peptides, peptidomimetics, small molecules and oligonucleotides.

K is $N^+(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$,

X^- is $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, iodide anion, bromide anion, chloride anion, perchlorate anion (ClO_4^-), phosphate anion, trifluoroacetate anion ($CF_3-C(O)O^-$), or the anion of another salt of an inorganic or organic acid,

wherein

R^1, R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group comprising substituted or unsubstituted alkyl and aralkyl.

The invention further refers to pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs of the compounds having general chemical Formula I.

In a preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, -NHCSNHR^4, $-NR^4CN$, $-NR^4SO_2CF_3$, -N≡C, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2R^5$, $-OCF_3$, -C≡N, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CF_3$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$ and $-PO(OR^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, -C≡N, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$ and $-SO_2N(R^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, -C≡N, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$ and $-SO_2R^5$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further more preferred alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from a group comprising those members which have a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.35$ (compare *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Table 1) and which contain a fluoro or a nitrogen atom:

-F, -NO, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, -N≡C, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-OSO_2CF_3$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, -C≡N, $-C(NO_2)_3$, $-CONR^4R^5$, $-CH=NOR^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$,

$-CH=NSO_2CF_3$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$ and $-P(O)C_3F_7$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further even more preferred alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from a group comprising those members of the embodiment herein above which have a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.50$ (compare *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Table 1) or which contain a fluoro atom:

$-F$, $-NO$, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N=NCF_3$, $-N=NCN$, $-OSO_2CF_3$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, $-OCN$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ and $-P(O)C_3F_7$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further even more preferred alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from a group comprising $-F$, $-NO_2$, $-OCF_2CF_3$-OCF_3, $-C\equiv N$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$ and $SC(CF_3)_3$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further even more preferred alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from the group comprising those members with a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.50$ (compare *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Table 1) or which contain a sulfur or a fluoro atom:

$-F$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2R^5$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$,

$-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ and $-P(O)C_3F_7$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further even more preferred alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-G** is selected from the group comprising -F, $-NR^4SO_2CF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, SO_2R^5 and $-SO_2N(R^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

A positive value of a Hammet constant is a measure of electron deficiency. It seems that certain combinations of substituents with particular atoms (nitrogen, sulfur and/or fluoro) are favourable over others. For example nitrogen or fluoro substituents combined with positive Hammet constants allow a ^{18}F radiolabeling with relative high radiochemical yields whereas sulfur or fluoro atoms seem to guarantee radiolabeling reactions with only minor side reactions. It is for example known from literature that the choice of substituent can influence the ratio of ring fluorination versus methyl fluoride formation at trimethylammonium benzene derivatives with two substituents in total (review Coenen, "*Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*", 2006, in: P.A.Schubiger, M.Friebe, L.Lehmann, (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging.* Springer, Berlin Heidelberg, p.15-50, in particular p.23-26).

In a further alternative embodiment of the present invention **-G** is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-OSO_2R^4$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, and $-PO(OR^5)_2$ and more preferably from -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$, or $-SO_2N(R^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further preferred embodiment of the present invention, **-Q** is -H, lower unbranched or branched alkyl, aryl, heteroaryl, $-O-(C_1-C_4alkyl)$, -CN, -halogen, $-SO_2-R^4-$, $-NO_2$ or a condensed aryl or heteroaryl wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a more preferred embodiment of the present invention, **-Q** is -H, $-C_1-C_4$ alkyl, $-O-(C_1-C_4$ alkyl), -CN, -F, -Cl, -Br or $-NO_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In an even more preferred embodiment of the present invention, **-Q** is -H, $-CH_3$, $-O-CH_3$, -CN, -F, -Cl or $-NO_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In an alternative embodiment **-Q** is -H, -CN, -halogen, $-SO_2-R^4$ or $-NO_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further alternative embodiment of the present invention **-Q** is selected from -H, -CN, -F, -Cl, -Br or $-NO_2$, more preferably from -H, -CN, -F or $-NO_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a further alternative embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-Q** is -H, -CN or –F wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

In a very preferred embodiment of the present invention, any of **-G** and **-Q**, more preferred **-G**, is in *ortho*, or less preferred, in *para* position relative to **K** = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$.

In a preferred embodiment of compounds of Formula I, **-G** and **-Q** are independently from each other selected from -H, -CN, CF_3, and -Cl.

In a more preferred embodiment **-G** and **-Q** are independently from each other H, $-CF_3$, or CN.

In a even more preferred embodiment in a more preferred embodiment **-G** and **-Q** are independently from each other H, $-CF_3$, or -CN, whereas at least **–G** or **–Q** is $-CF_3$ or –CN.

In a further preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^4}$ is hydrogen or unbranched or branched C_1-C_6 alkyl, more preferably C_1-C_4 alkyl, most preferably hydrogen or methyl.

In a further preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^5}$ is unbranched or branched C_1-C_6 alkyl, more preferably C_1-C_4 alkyl, most preferably methyl.

In a preferred embodiment of the present invention, in compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are independently from each other selected from the group comprising lower unbranched (linear) or branched alkyl or aralkyl.

In another preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are independently from each other selected from the group comprising aralkyl or lower alkyl, whereas one of the three moieties ($\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$) can be resin-bound.

In another preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are independently from each other selected from the group comprising aralkyl or lower alkyl, preferably C_1-C_6 alkyl, whereas at least two moieties of the three moieties (R^1, R^2, R^3) are alkyl.

In another preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are independently from each other selected from the group comprising C_1-C_6 alkyl moieties.

In another preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$ is aralkyl and $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are each methyl.

In another preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are each methyl.

In a further preferred embodiment of the present invention, in the compound having general chemical Formula I, $\mathbf{X^-}$ is CF_3-$C(O)O^-$, $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$.

In an even more preferred embodiment of the present invention, in the compound having general chemical Formula I, $\mathbf{X^-}$ is CF_3-$C(O)O^-$ or $CF_3S(O)_2O^-$.

In a further preferred embodiment of the present invention, **-L-** is a bond, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d$-CO-, -SO-, or -C≡C-CO-, wherein d is an integer of from 1 to 6.

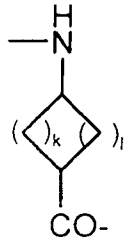
In a more preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-L-** is -CO-, $-SO_2-$ or -C≡C-CO-.

In an even more preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, **-L-** is -CO- or $-SO_2-$.

In a further preferred embodiment of the present invention, in the compound having general chemical Formula I, the spacer **-Y-** is a natural or unnatural amino acid sequence or mixture thereof or a non-amino acid group.

In a more preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, the spacer **-Y-** is an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues.

In an even more preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, the spacer **-Y-** is Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alkylcysteine, cysteic acid, thioalkylcysteine (S-S-Alkyl) or



wherein k and l are independently selected in the range of from 0 to 4.

In an even more preferred embodiment of the present invention, in the compounds having general chemical Formula I, the spacer **-Y-** is a non-amino acid moiety selected from the group comprising

$-NH-(CH_2)_p-CO-$, wherein p is an integer of from 2 to 10,

$-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, wherein q is an integer of from 0 to 5.

-NH-cycloalkyl-CO- wherein cycloalkyl is selected from C_5-C_8 cycloalkyl, more preferably C_6 atom cycloalkyl, and

$-NH-heterocycloalkyl-(CH_2)_v-CO-$ wherein heterocycloalkyl is selected from C_5-C_8 heterocycloalkyl containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms more preferably 1 to 2 heteroatom even more preferably 1 heteroatom and v is an integer of from 1 to 4, more preferably v is an integer of from 1 to 2

U is a targeting agent.

For the purposes of the present invention, the term "targeting agent" shall have the following meaning: The targeting agent is a compound or moiety that targets or directs the radionuclide attached to it to a specific site in a biological system. A targeting agent can be any compound or chemical entity that binds to or accumulates at a target site in a mammalian body, *i.e.*, the compound localizes to a greater extent at the target site than to surrounding tissue.

The compounds of this invention are useful for the imaging of a variety of cancers including but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate and skin, hematopoetic tumors of lymphoid and myeloid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of central peripheral nervous systems, other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer and Karposi's sarcoma. Most preferably, the use is not only for imaging of tumors, but also for imaging of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and rheumatoid arthritis.

Preferably the targeting agent **U** is a peptide, a peptidomimetic, or an oligonucleotide, particularly one which has specificity to target the complex to a specific site in a biological system. Small molecules effective for targeting certain sites in a biological system can also be used as the targeting agent.

Small molecules effective for targeting certain sites in a biological system can be used as the targeting agent **U**. Smaller organic molecules may be "small chemical entities". As used in this application, the term "small chemical entity" shall have the following meaning: A small chemical entity is a compound that has a molecular mass of from 200 to 800 or of from 150 to 700, more preferably from 200 to 700, more preferably from 250 to 700, even more preferably from 300 to 700, even more preferably from 350 to 700 and most preferably from 400 to 700. A small chemical entity as used herein may further contain at least one aromatic or heteroaromatic ring and may also have a primary or secondary amine, a thiol or hydroxyl group coupled via which the benzene ring structure in the compounds of general chemical Formulae I and II is coupled via -L-Y-. Such targeting moieties are known in the art, so are methods for preparing them.

The small molecule targeting agents may preferably be selected from those described in the following references: P.L.Jager, M.A.Korte, M.N.Lub-de Hooge, A. van Waarde, K.P.Koopmans, P.J.Perik and E.G.E. de Vries, *Cancer Imaging*, (2005) 5, 27-32; W.D.Heiss and K.Herholz, *J. Nucl. Med.*, (2006) 47(2), 302-312; and T.Higuchi and M.Schwaiger, *Curr. Cardiol. Rep.*, (2006) 8(2), 131-138. More specifically examples of small molecule targeting agents are listed hereinafter:

Name	Abbr.	target
18F-2b-Carbomethoxy-3b-(4-fluorophenyl)tropane	CFT	DAT (dopamine transporter)
18F-Fluoroethylspiperone	FESP	D2 (dopamine 2 receptor), 5-HT_2 (5-hydroxytryptamine receptor)
18F-Fallypride		D2 (dopamine 2 receptor)
18F-Altanserin		5-HT2A receptor
18F-Cyclofoxy		Opioid receptors
18F-CPFPX		Adenosine A1 receptor
Batimastat		MMP
Fatty acids and analogues		
Choline analogues (metabolism)		
Flumazenil		Benzodiazepine receptors
Raclopride		D2 receptors
Dihydrotestosteron and analogues		AR
Tamoxifen and analogues		
Deoxyglucose		
Thymidine		Proliferation marker- thymidine kinase
DOPA		
Benzazepines		D_1 antagonists
N-methyl spiperone and derivatives thereof		dopamine receptors
Benzamide raclopride; benzamide derivatives, *e.g.*, fallopride, iodo benzamide; clozapine, quietapine		D_2 receptors
Nomifensine, substituted analogs of cocaine, *e.g.*, tropane type derivatives of cocaine, methyl phenidate		DAT

2β-Carboxymethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane	CIT	DAT
	CIT-FE, CIT-FM	DAT
Altanserin, setoperon, ketanserin		5-HT_{2A}
	McN5652, 403U76 derivative ADAM, DASP, MADAM	5-HTT
Acetylcholine analogues	MP3A, MP4A, PMP; QNB, TKB, NMPB,	acetylcholine receptors
Scopolamine, benztropine		acetylcholine receptors
Flumazenil		GABA receptor
	RO-15-4513, FDG	GABA receptor
	PK-11195	benzodiazepine receptor
Xanthine analogues	CPFPX, MPDX	adenosine receptor
Carfentanyl, diprenorphine		opoid receptor

Further various small molecule targeting agents and the targets thereof are given in Table 1 in W.D.Heiss and K.Herholz, *ibid.* and in Figure 1 in T.Higuchi, M.Schwaiger, *ibid.*

Further preferred biomolecules are sugars, oligosaccharides, polysaccharides, aminoacids, nucleic acids, nucleotides, nucleosides, oligonucleotides, proteins, peptides, peptidomimetics, antibodies, aptamers, lipids, hormones (steroid and nonsteroid), neurotransmitters, drugs (synthetic or natural), receptor agonists and antagonists, dendrimers, fullerenes, virus particles and other targeting molecules / biomolecules (*e.g.*, cancer targeting molecules).

Preferably the targeting agent **U** is a peptide.

The targeting agent **U** may be a peptide comprising from 4 to 100 amino acids wherein the amino acids may be selected from natural and non-natural amino acids and also may comprise modified natural and non-natural amino acids.

Examples for peptides as targeting agent targeting agent **U** are, but are not limited to, somatostatin and derivatives thereof and related peptides, somatostatin receptor specific peptides, neuropeptide Y and derivatives thereof and related peptides, neuropeptide Y_1 and the analogs thereof, bombesin and derivatives thereof and related peptides, gastrin, gastrin releasing peptide and the derivatives thereof and related peptides, epidermal

growth factor (EGF of various origin), insulin growth factor (IGF) and IGF-1, integrins ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), LHRH agonists and antagonists, transforming growth factors, particularly TGF-α; angiotensin; cholecystokinin receptor peptides, cholecystokinin (CCK) and the analogs thereof; neurotensin and the analogs thereof, thyrotropin releasing hormone, pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) and the related peptides thereof, chemokines, substrates and inhibitors for cell surface matrix metalloproteinase, prolactin and the analogs thereof, tumor necrosis factor, interleukins (IL-1, IL-2, IL-4 or IL-6), interferons, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the related peptides thereof. Such peptides comprise from 4 to 100 amino acids, wherein the amino acids are selected from natural and non-natural amino acids and also comprise modified natural and non-natural amino acids. Preferably targeting agent **U** is not insulin.

More preferably targeting agent **U** may be selected from the group comprising bombesin and bombesin analogs, preferably those having the sequences listed herein below, somatostatin and somatostatin analogs, preferably those having the sequences listed herein below, neuropeptide Y_1 and the analogs thereof, preferably those having the sequences listed herein below, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the analogs thereof.

Even more preferably targeting agent **U** may be selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y_1 and the analogs thereof.

Even more preferably targeting agent **U** may be bombesin and the analogs thereof.

Bombesin is a fourteen amino acid peptide that is an analog of human Gastrin releasing peptide (GRP) that binds with high specificity to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis. Accordingly, as to a ninth aspect of the present invention, bombesin analogs are provided.

In a more preferred embodiment, bombesin analogs have the following sequence having Formula III:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (type A) Formula III, with:

$T_1 = T_2 = H$ or $T_1 = H, T_2 = OH$ or $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

AA_1 = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Sta, Statine analogs and isomers, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, γ-substituted aminoacids

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

In a more preferred embodiment, bombesin analogs have the following sequence of formula IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (type B) Formula IV, with:

$T_1 = T_2 = H$ or $T_1 = H, T_2 = OH$ or $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

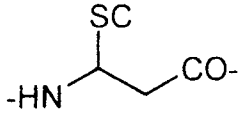
AA_1 = Gln, Asn or Phe(4-CO-NH_2)

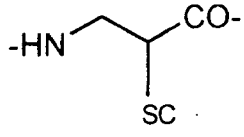
AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

AA_5 = βAla, β^2- and β^3-amino acids as shown herein after





wherein SC represents a side chain found in proteinogenic amino acids and homologs of proteinogenic amino acids,

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

Therefore, in an even more preferred embodiment of the present invention targeting agent U may be selected from the group comprising bombesin analogs having sequence III or IV.

In a more preferred embodiment, bombesin analogs have the following sequences:

- Seq ID P

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2

- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2

- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu-NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa-NH_2

Thus, the invention also refers to bombesin analogs that bind specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis. In a preferred embodiment, the bombesin analogs are peptides having sequences from Seq ID 1 to Seq ID 102 and preferably have one of them. More preferably a bombesin analog is additionally labeled with a fluorine isotope (F) wherein fluorine isotope (F) is selected from ^{18}F or ^{19}F. More preferably the bombesin analog is radiolabeled with ^{18}F. The bombesin analog is preferably radiolabeled using the radiofluorination method of the present invention.

In a more preferred embodiment, somatostatin analogs have the following sequences:

- Seq ID 104 ----c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- Seq ID 105 ----c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]

In a more preferred embodiment, neuropeptide Y_1 analogs have the following sequences:

- Seq ID 106 -DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- Seq ID 107 -DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

(__ indicates disulfide bridge)

In a more preferred embodiment, peptide is tetrapeptide of the following sequences:

valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide

valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide

In a further preferred embodiment targeting agent (P) may be selected from the group comprising oligonucleotides comprising from 4 to 100 nucleotides.

In other preferred embodiments the targeting agent **U** is selected to be an oligonucleotide. In a further preferred embodiment the targeting agent **U** may be selected from the group comprising oligonucleotides comprising from 4 to 100 nucleotides.

Preferred as targeting agents **U** are peptides comprising from 4 to 100 amino acids or oligonucleotides comprising from 4 to 100 nucleotides.
Preferred oligonucleotide is TTA1 (see experimental part).

In a further preferred embodiment of the present invention, the targeting agent **U** may comprise a combination of any of the aforementioned bioactive molecules suitable to bind to a target site together with a reacting moiety which serves the linking between the bioactive molecule and the rest of the compound of the invention (Formulae I, II, III), wherein reacting moiety is selected from $-NR^7$, $-NR^7-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ or $-S-(CH_2)_n-$, wherein $\mathbf{R^7}$ is hydrogen or unbranched or branched alkyl and n is an integer from 1 to 6 and wherein the suitable bioactive molecule is selected from peptide, peptidomimetic, oligonucleotide, or small molecule.

In a preferred embodiment of $\mathbf{R^7}$ the alkyl is unbranched or branched C_1-C_6 alkyl, more preferably a methyl.

In a preferred embodiment **U** is NR^7-peptide, or $-(CH_2)_n$-peptide, $-O-(CH_2)_n-$ peptide or $-S-(CH_2)_n-$ peptide , NR^7- small-molecule, or $-(CH_2)_n-$ small-molecule, $-O-(CH_2)_n-$ small-molecule or $-S-(CH_2)_n-$ small-molecule, NR^7- oligonucleotide, or $-(CH_2)_n-$ oligonucleotide, -

O-$(CH_2)_n$- oligonucleotide or -S-$(CH_2)_n$- oligonucleotide - wherein n is an integer of from 1 to 6.

In a more preferred embodiment **U** is –NR^7-peptide, -$(CH_2)_n$-peptide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

In another more preferred embodiment **U** is –NR^7-oligonucleotide or -$(CH_2)_n$-oligonucleoptide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

In another more preferred embodiment **U** is -NR^7-small-molecule or -$(CH_2)_n$-small molecule, wherein n is an integer of from 1 to 6.

In a preferred embodiment, the precursor for a single step radiolabeling is selected from the following list wherein **U** is a bombesin analog:

- Ia-1 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-2 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-3 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-4 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-5 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-6 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-7 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- Ia-8 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-9 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-10 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- Ia-11 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-12 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-13 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-14 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-15 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-16 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-17 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA--Leu-NH_2,
- Ia-18 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-19 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-20 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-21 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-22 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-23 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- Ia-24 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-25 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me) Sta-Leu-NH_2,

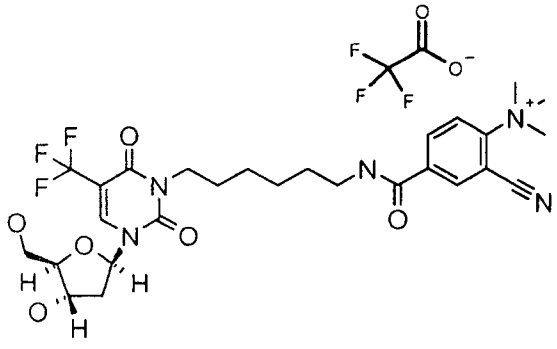
In a preferred embodiment, the precursor for a single step radiolabeling is selected from the following list wherein **U** is somatostatin analogs:

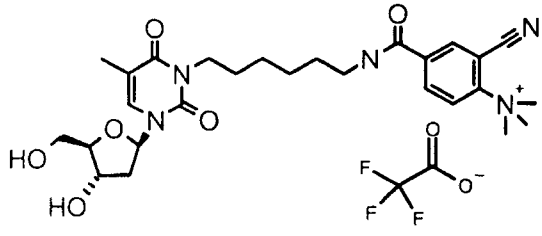
- 1a-66: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- 1a-67: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]

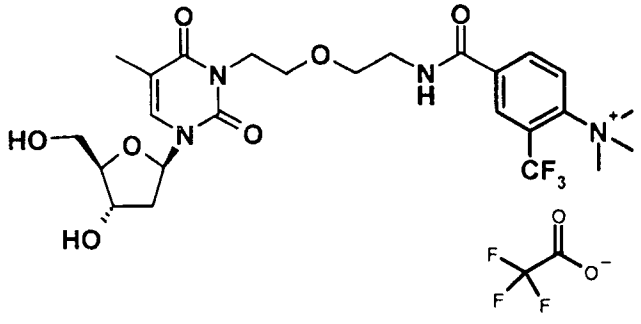
In a preferred embodiment, the precursor for a single step radiolabeling is selected from the following list wherein U is neuropeptide Y_1 analogs:

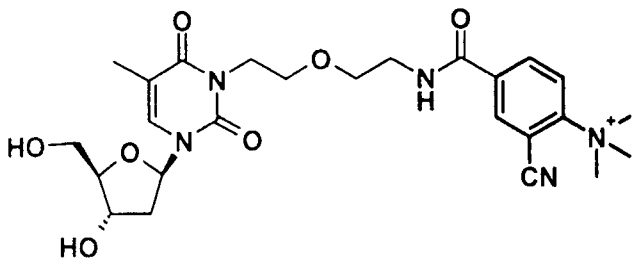
- 1a-68: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2]
- 1a-69: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2]

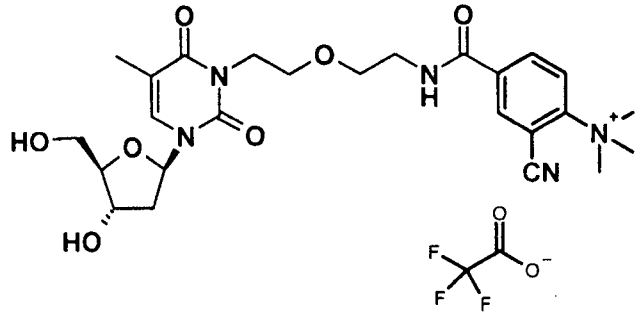
In a preferred embodiment, the precursor for a single step radiolabeling is selected from the following list wherein U is a small molecule:

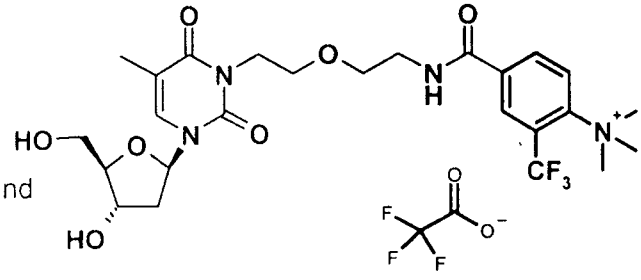




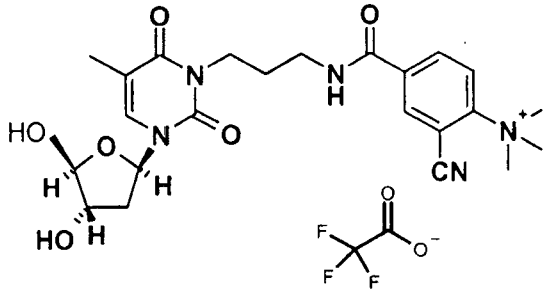








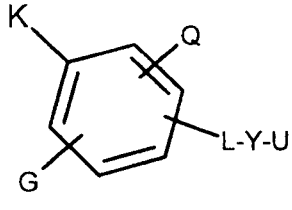
and

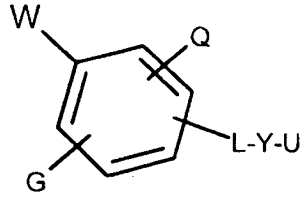


The $N^+(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$ group attached to the benzene ring can be displaced with fluorine isotope, to provide a chemically and biologically stable bond,

In a **second aspect** the present invention refers to compounds having general chemical Formula A (general chemical Formula II) wherein **K** = W:

It has been found that compounds according to Formula I can be ^{18}F-labeled surprisingly in a one-step radiofluorination reaction in order to arrive at compounds according to Formula A (general chemical Formula II), wherein **K** = W:





A II

wherein the residues and substituents **K**, $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, **-G**, **-Q**, **-L-**, **-Y-** and **-U** have the same meaning as depicted above for compounds having general chemical Formula I. This includes in particular all preferred embodiments mentioned above with regard to the residues and substituents **K**, R^1, R^2, R^3, **W**, X^-, **-G**, **-Q**, **-L-**, **-Y-** and **-U** and all residues used to define these residues and substituents, such as R^4, R^5 and the like.

W is a flurorine isotope, preferably radioactive or non-radioactive ("cold") fluorine isotope, more preferably **W** is ^{18}F or ^{19}F, even more preferably **W** is ^{18}F.

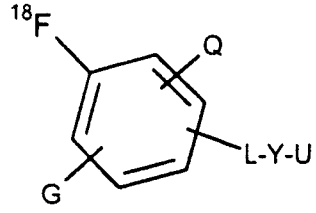
Surprisingly, It has been found that when Q or G are selected from the group of substituents listed in Chem Rev. (1999), Vol. 42, No. 9, 165-195, Table1 and have a σ_m and σ_p value < 0 for compound of formula I then one-step labelling is less or not suited for good or high radio-chemical yields.

The invention further refers to pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs of the compounds having general chemical Formula II.

Unless otherwise specified, when referring to the compounds having general chemical Formula I per se as well as to any pharmaceutical composition thereof the present invention includes all of the salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs of the compounds of the invention.

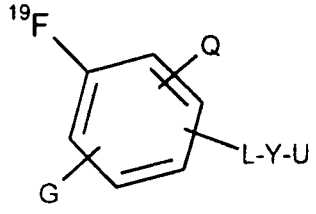
W is a flurorine isotope, preferably radioactive or non-radioactive ("cold") fluorine isotope, more preferably **W** is ^{18}F or ^{19}F, even more preferably **W** is ^{18}F.

If **W** is ^{18}F, the compound of the invention having general chemical Formula II being radiopharmaceutically labelled with ^{18}F has the following general chemical Formula IIA:



IIA

More preferably, when **W** = ^{19}F then the compound having general chemical Formula II being radiopharmaceutically labelled with ^{19}F has general chemical Formula IIB:



IIB

In a preferred embodiment of compounds of Formula II, **-G** and **-Q** are independently from each other selected from -H, -CN, CF_3, and -Cl.

In a more preferred embodiment **-G** and **-Q** are independently from each other H, -CF_3, or CN.

In a even more preferred embodiment In a more preferred embodiment **-G** and **-Q** are independently from each other H, -CF_3, or -CN, whereas at least **–G** or **–Q** is -CF_3 or –CN.

In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical compound labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein **U** is a bombesin analog:

- IIA-a-1 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-2 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-3 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIA-a-4 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-5 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-6 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-7 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIA-a-8 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-9 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-10 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-11 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-12 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-13 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-14 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a--15 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-16 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-17 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-18 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- IIA-a-19 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-20 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-21 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,

- IIA-a-22 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- HB-a-37 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-40 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-45 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[18-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-62 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,

- IIB-a-71 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-1 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a--2 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-3 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-4 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-5 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-6 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-7 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-8 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-9 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-10 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-11 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-12 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-13 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-14 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-15 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-16 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-17 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-18 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-19 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-20 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-21 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-22 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,

- IIB-a-28 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-40 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-45 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-62 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

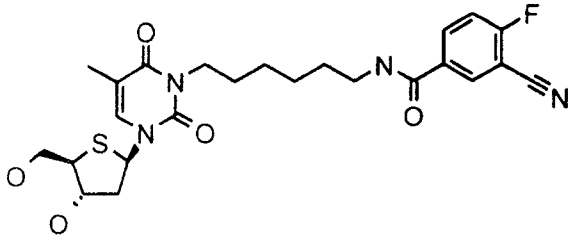
In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein **U** is a somatostatin analog:

- IIA-a-76: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIA-a-77: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]
- IIB-a-76: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIB-a-77: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]

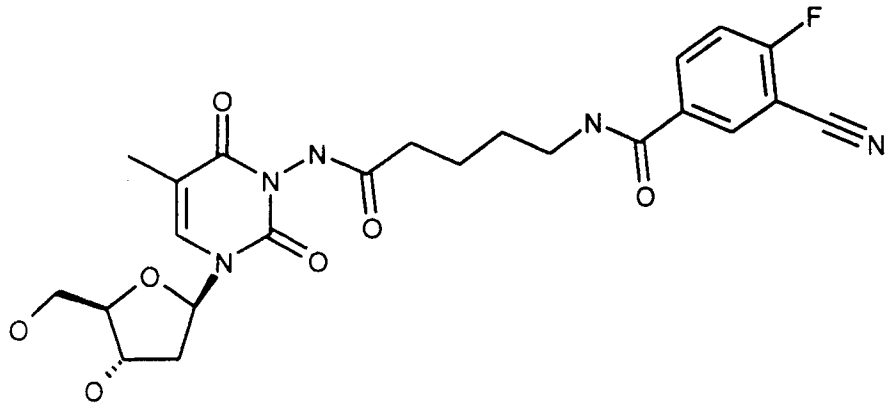
In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein **U** is a neuropeptide Y_1 analog:

- IIA-a-78: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-79: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-78: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-79: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

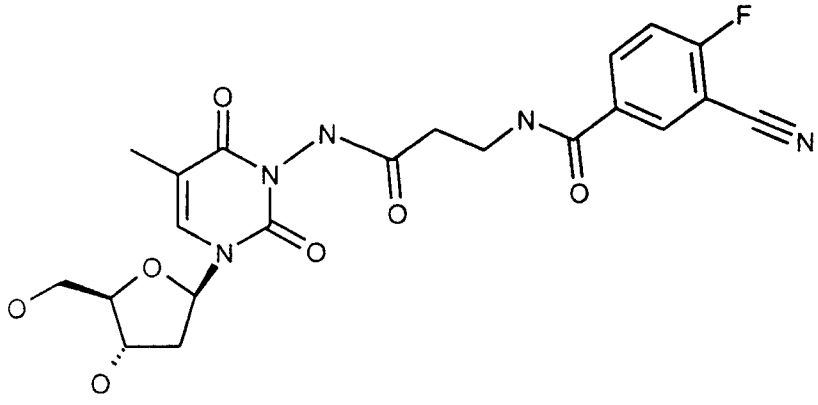
In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein **U** is a small molecule:



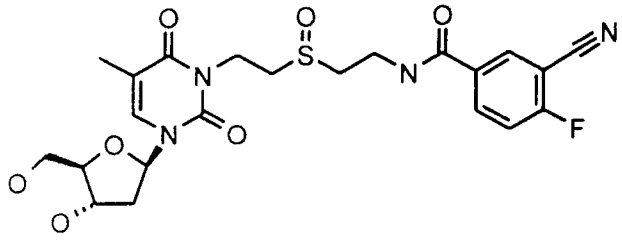
3-Cyano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide



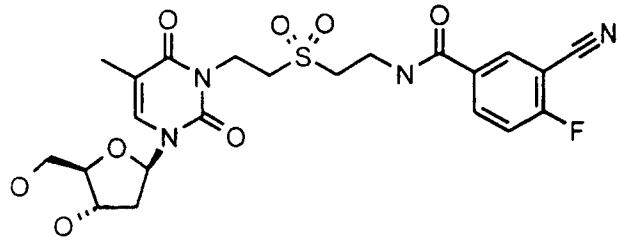
3-Cyano-4-fluoro-N-{4-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylcarbamoyl]-butyl}-benzamide



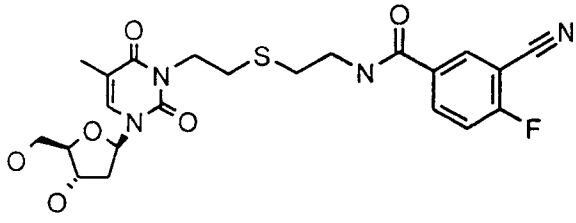
3-Cyano-4-fluoro-N-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylcarbamoyl]-ethyl}-benzamide



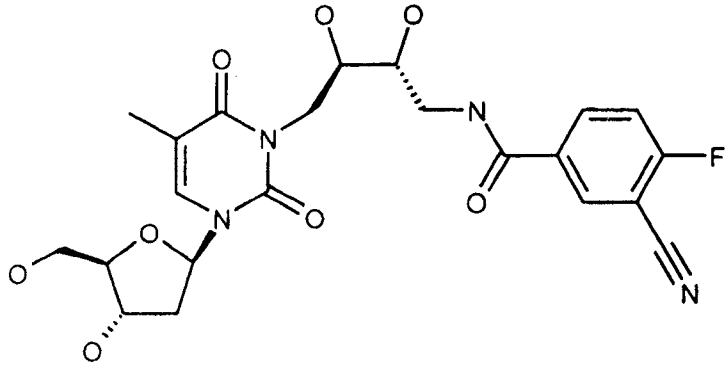
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-ethanesulfinyl}-ethyl)-benzamide



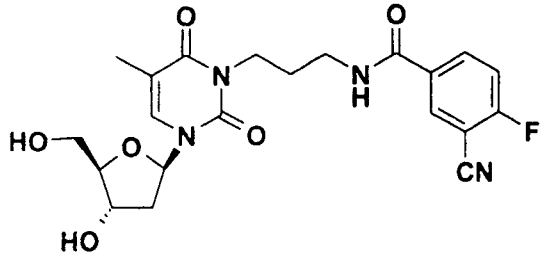
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S
,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetr
ahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dio
xo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-e
thanesulfonyl}-ethyl)-benzamide



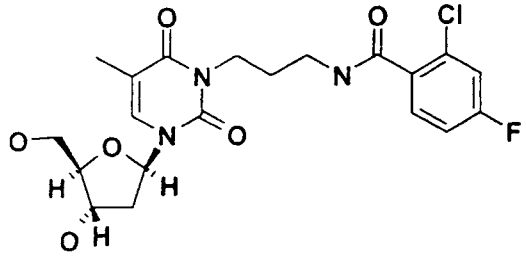
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S
,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetr
ahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dio
xo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-e
thylsulfanyl}-ethyl)-benzamide



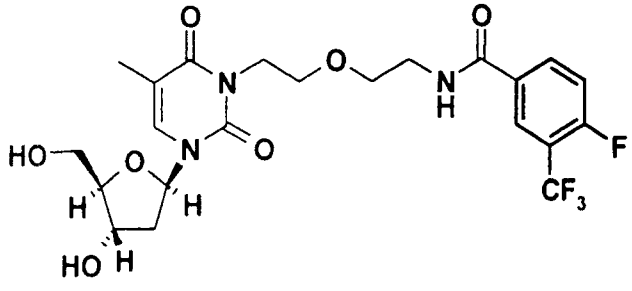
3-Cyano-N-{(2R,3R)-2,3-dihydroxy-4-
[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxym
ethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-meth



3-Cyano-4-[F]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide

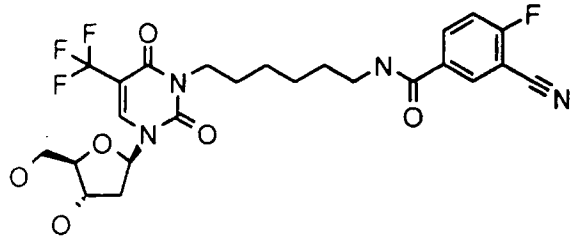


2-Chloro-4-fluoro-N-{3-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propyl}-benzamide

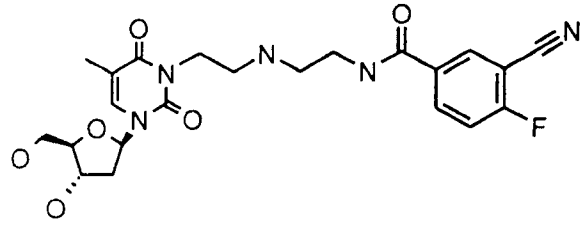


3-Cyano-4-[F]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide

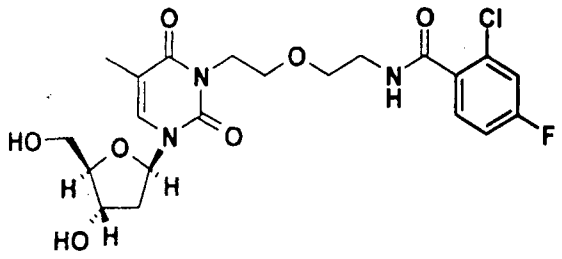
64

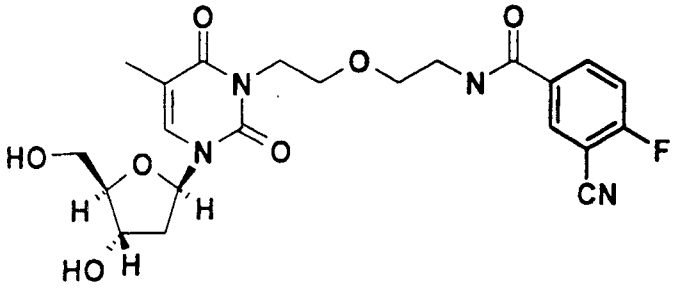


3-Cyano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-2,6-dioxo-5-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide



3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-ethylamino}-ethyl)-benzamide





In a **fourth aspect**, the present invention also provides compositions comprising a compound having general chemical Formulae I or II or the pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant. Pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or adjuvants may include any and all solvents, dispersion media, antibacterial and antifungal agents, isotonic agents, enzyme inhibitors, transfer ligands such as glucoheptonate, tartrate, citrate, or mannitol, and the like. Such compositions may be formulated as sterile, pyrogen-free, parenterally acceptable aqueous solution which may optionally be supplied in lyophilized form. The compositions of the invention may be provided as components of kits which may include buffers, additional vials, instructions for use, and the like.

In a **fifth aspect,** the present invention refers to a method of imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labeled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, or a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

In a **sixth aspect**, the present invention provides a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound having general chemical Formula I or the pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates,

complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof and optionally a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant.

In a **seventh aspect** of the invention, compounds according to Formula II, including compounds having general chemical Formulae IIA and IIB, are provided for use as medicament. Accordingly, the invention relates to compounds having general chemical Formula IIA for use as a positron emitting tomography (PET) diagnostic agent, wherein the fluorine isotope is ^{18}F and to compounds haing general chemical Formula IIB for use as a precursor to prepare a positron emitting tomography (PET) diagnostic agent, wherein the fluorine isotope is ^{19}F. More preferably, the invention relates to the use of compound having general chemical Formula I for the manufacture of compounds having general chemical Formula IIA as a diagnostic agent. Most preferably, the use is for imaging of tumors, imaging of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and rheumatoid arthritis.

In another aspect, the present invention relates to compound having general chemical Formula II for use in biological assays and chromatographic identification. More preferably, the invention relates to compounds having general chemical Formula IIB for use in biological assays and chromatographic identification, wherein the fluorine isotope is ^{19}F. More preferably, the invention relates to the use of compounds having general chemical Formula I for the manufacture of compounds having general chemical Formula IIB as a measurement agent.

In another aspect of the invention compounds according to Formula II are provided for use as diagnostic imaging agent, preferably as imaging agent for PET applications.

In an **eighth aspect** of the invention, compounds having general chemical Formulae I or II of pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof are provided for the use in manufacturing of a medicament, more specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent and most specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent.

The compounds of this invention are useful for the imaging of a variety of cancers including but not limited to: carcinoma such as bladder, breast, colon, kidney, liver, lung, including small cell lung cancer, esophagus, gall-bladder, ovary, pancreas, stomach, cervix, thyroid, prostate and skin, hematopoetic tumors of lymphoid and myeloid lineage, tumors of mesenchymal origin, tumors of central peripheral nervous systems, other tumors, including melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosum, keratoxanthoma, thyroid follicular cancer and Karposi's sarcoma.

Most preferably, the use is for only for imaging of tumors, but also for imaging of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and rheumatoid arthritis.

In a preferred embodiment, the bombesin analog is a peptide of sequence from Seq ID 1 to Seq ID 102 and preferably one of them, as far as the compound having general chemical Formula A comprises bombesin or bombesin analogs, this compound binds specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis. More preferably the bombesin analog is additionally radiolabeled with a fluorine isotope (F) wherein F is ^{18}F or ^{19}F. More preferably the bombesin analog is radiolabeled using the radiofluorination method of the present invention.

Therefore, according to a ninth aspect, the present invention refers to bombesin analogs that bind specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis.

Further, the compounds having general chemical Formula II, in which W is ^{19}F or other non-radioactive ("cold") halogen elements may be used in biological assays and chromatographic identification. More preferably, the invention relates to the use of a compound having general chemical Formula I for the manufacture of a compound having general chemical Formula IIB as a measurement agent.

The radioactively labeled compounds according to Formula II provided by the invention may be administered intravenously in any pharmaceutically acceptable carrier, *e.g.*, conventional medium such as an aqueous saline medium, or in blood plasma medium, as a pharmaceutical composition for intravenous injection. Such medium may also contain conventional pharmaceutical materials such as, for example, pharmaceutically acceptable

salts to adjust the osmotic pressure, buffers, preservatives and the like. Among the preferred media are normal saline and plasma. Suitable pharmaceutical acceptable carriers are known to the person skilled in the art. In this regard reference can be made to *e.g.*, Remington's Practice of Pharmacy, 11th ed. and in J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, No. 5, Sept-Oct., p. 238-311 see table page 240 to 311, both publication include herein by reference.

The concentration of the compound having general chemical Formula II and the pharmaceutically acceptable carrier, for example, in an aqueous medium, varies with the particular field of use. A sufficient amount is present in the pharmaceutically acceptable carrier when satisfactory visualization of the imaging target (*e.g.*, a tumor) is achievable.

In accordance with the invention, the radiolabeled compounds having general chemical Formula II either as a neutral composition or as a salt with a pharmaceutically acceptable counter-ion are administered in a single unit injectable dose. Any of the common carriers known to those with skill in the art, such as sterile saline solution or plasma, can be utilized after radiolabelling for preparing the injectable solution to diagnostically image various organs, tumors and the like in accordance with the invention. Generally, the unit dose to be administered for a diagnostic agent has a radioactivity of about 0.1 mCi to about 100 mCi, preferably 1 mCi to 20 mCi. For a radiotherapeutic agent, the radioactivity of the therapeutic unit dose is about 10 mCi to 700 mCi, preferably 50 mCi to 400 mCi. The solution to be injected at unit dosage is from about 0.01 ml to about 30 ml. For diagnostic purposes after intravenous administration, imaging of the organ or tumor *in vivo* can take place in a matter of a few minutes. However, imaging takes place, if desired, in hours or even longer, after injecting into patients. In most instances, a sufficient amount of the administered dose will accumulate in the area to be imaged within about 0.1 of an hour to permit the taking of scintigraphic images. Any conventional method of scintigraphic imaging for diagnostic purposes can be utilized in accordance with this invention.

In a **third aspect**, the present invention refers to a method of preparing a compound having general chemical Formula II (method for fluorination and preferably radioflurination) using an appropriate fluorination agent. The method comprises the (single) step of coupling a compound having general chemical Formula I with a fluorination agent, more preferably the fluorination agent is a radioactive or non-radioactive ("cold") fluorine isotope derivate. In the latter case the reagent to convert the compound having general chemical Formula I to the

compound having general chemical Formula II is a fluorination agent. More preferabbly the compound having general chemical Formula II may thereafter be converted into a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof if desired. The reagents, solvents and conditions which can be used for this fluorination are common and well-known to the skilled person in the field. See, *e.g.*, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191.

In a preferred embodiment of the method of preparing a compound having general chemical Formula A, wherein K = W comprises reacting a compound of general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$ with a fluorine isotope.

In a preferred embodiment of the method, the compound having general chemical Formula I and its pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof is any preferred compound described above for obtaining any preferred compound having general chemical Formula II, more specifically any preferred compound having general chemical Formulae IIA and IIB, or pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof as described above.

In a preferred method of preparing a compound having general chemical Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound having general chemical Formula I is carried out at a temperature at or below 90°C.

In a preferred method of preparing a compound of Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound of Formula I is carried out at a temperature selected from a range from 10°C to 90°C.

In a preferred embodiment, the method of fluorination more preferably radiofluorination occurs at a reaction temperature of from room temperature to 80°C.

In a preferred method of preparing a compound of Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound of Formula I is carried out at a temperature selected from a range from 10°C to 70°C.

In a preferred method of preparing a compound of Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound of Formula I is carried out at a temperature selected from a range from 30°C to 60°C.

In a preferred method of preparing a compound of Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound of Formula I is carried out at a temperature selected from a range from 45 to 55°C.

In a preferred method of preparing a compound of Formula II, the step of fluorination more preferably radiofluorination of a compound of Formula I is carried out at a temperature at 50°C.

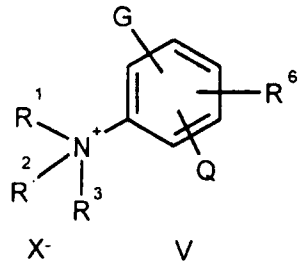
More preferably,the radioactive fluorine isotope derivate is 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosane K18F (crownether salt Kryptofix K18F), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$, $Cs^{18}F$, $Na^{18}F$or tetraalkylammonium salt of ^{18}F (e.g.[F-18] tetrabutylammonium fluoride). Most preferably, the a radioactive fluorine isotope derivate.is $K^{18}F$, $H^{18}F$, or $KH^{18}F_2$.

In a preferred embodiment, the fluorination agent is a non-radioactive fluorine isotope. More preferably, the non-radioactive fluorine isotope is ^{19}F derivative, most preferably ^{19}F.

In a preferred embodiment the solvents used in the present method may be DMF,DMSO, MeCN, DMA, DMAA, or mixture thereof, preferably the solvent is DMSO.

A new method is warranted in which the final product is prepared in a single step from the precursor. Only one purification step is necessary thereby the preparation can be accomplished in a short time (considering the half-life of ^{18}F). In a typical prosthetic group preparation, very often temperatures of 100°C and above are employed. The invention provides methods to accomplish the preparation at temperatures (80°C or below) that preserve the biological properties of the final product. Additionally, single purification step is optionally carried out, thereby the preparation can be accomplished in a short time (considering the half-life of ^{18}F).

In a tenth aspect the present invention refers to compounds having the general chemical Formula V:



V

wherein $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, **-G**, and **-Q**, have the same meaning as depicted above for compounds having general chemical Formula I. This includes in particular all preferred embodiments mentioned above with regard to the residues and substituents R^1, R^2, R^3, X^-, **-G**, and **-Q**, and all residues used to define these residues and substituents, such as R^4, R^5 and the like;

R^6 is selected from the group comprising $-S(O)_2$-N(H)-CH_2-C(O)OH, $-S(O)_2$-N(Me)-CH_2-C(O)OH and C(O)OH.

In a preferred embodiment R^6 is selected from the group comprising $-S(O)_2$-N(Me)-CH_2-C(O)OH and C(O)OH.

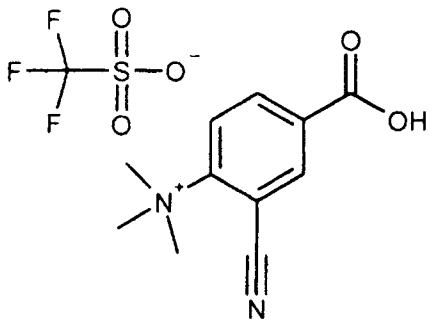
In a more preferred embodiment R^6 is C(O)OH.

In a preferred embodiment of compounds of Formula V, **-G** and **-Q** are independently from each other selected from -H, -CN, CF_3, and -Cl.

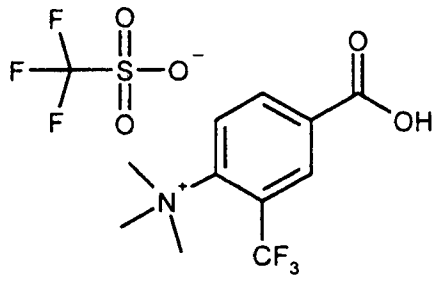
In a more preferred embodiment of compounds of Formula V, **-G** and **-Q** are independently from each other H, $-CF_3$, or CN.

In a even more preferred embodiment of compounds of Formula V, **-G** and **-Q** are independently from each other H, $-CF_3$, or -CN, whereas at least one member of the group comprising **–G** or **–Q** is $-CF_3$ or –CN.

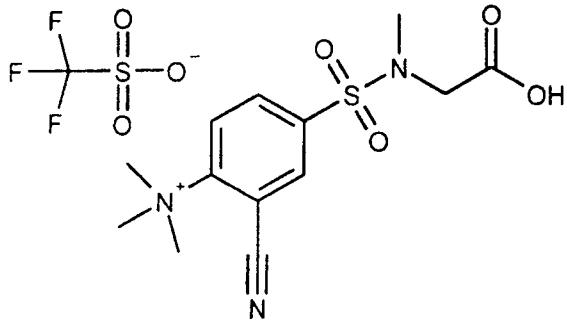
Preferred compounds of Formula V are selected from the group comprising



Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium;

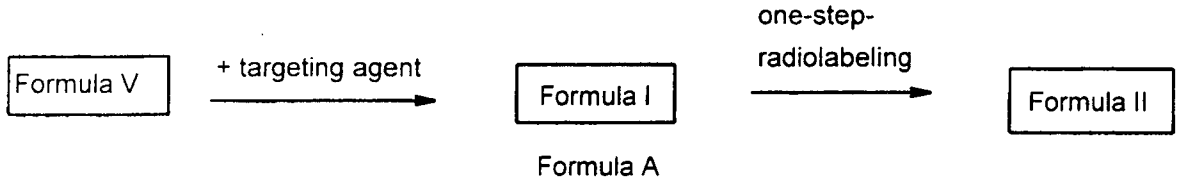


Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonim;



Trifluoro-methanesulfonate[4-(carboxymethyl-methyl-sulfamoyl)-2-cyano-phenyl]-trimethyl-ammonium;

Compounds of Formula V are suited to be coupled to targeting agents towards compounds of Formula I which are starting materials for the radio labeling reaction towards compounds of Formula I or Formula A.



In a eleventh aspect the present invention refers to a method to synthesize compounds of Formula I (Formula A) from compounds of Formula V.

Compounds of Formula V can be condendensed to targeting agents equipped with or without a spacer to obtain compounds of Formula I as defined above (Formula A) by using typical condesing agents which are knwon to persons skilled in the art. Suited condending agents are for example DCC, DIC and 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-

methylpiperidinium tetrafluoroborate (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). Examples for such a reaction are depicted in scheme 3 and 4.

Example for Labeling:

First example:

^{18}F-fluoride (up to 40 GBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5 mg in 1.5 ml MeCN) and cesium carbonate (2,3 mg in 0.5 ml water) by heating under a stream of nitrogen at 110-120°C for 20-30 minutes. During this time 3 × 1 ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of the precursor (2 mg) in 150 µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50-70°C for 5-15 mins to effect labeling. The reaction was cooled to room temperature and dilute with water (2.7 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC. The product was obtained by preparative radio HPLC to give to desired ^{18}F labeled peptide.

Second example:

Model compounds and peptides containing unnatural Histidine analogues

^{18}F-fluoride (up to 100GBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) or cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 100-120°C for 20-30 minutes. During this time 2-3 × 1ml MeCN were added and evaporated under vacuum or with a stream of nitrogen. After drying, a solution of the precursor (100-300µl of 0.0025 – 0.08M mg in DMSO) was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50-90°C for 5-15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed by HPLC. The product peak was confirmed by co-injection of the reaction mixture with the F19 cold standard. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC for purification. The product peak was collected diluted with water (10-20ml) and immobilized on a C18 separation cartridge. The pure F18-labeled product was eluted from the cartridge with EtOH (1-2ml).

Peptides containing natural Histidine

^{18}F-fluoride (up to 100GBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 100-120°C for 20-30 minutes. During this time 2-3 × 1ml MeCN were added and evaporated under vacuum or with a stream of nitrogen. After drying, a solution of the precursor (100-300µl of 0.0025 – 0.08M mg in DMSO) was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50-90°C for 5-15mins to effect labeling. The crude reaction

mixture was analyzed by HPLC. The product peak was confirmed by co-injection of the reaction mixture with the F19 cold standard. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC for purification. The product peak was collected diluted with water (10-20ml) and immobilized on a C18 separation cartridge. The pure F18-labeled product was eluted from the cartridge with EtOH (1-2ml).

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The following preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

The entire disclosure[s] of all applications, patents and publications, cited herein are incorporated by reference herein.

The following examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

General Method for the Preparation of Compounds

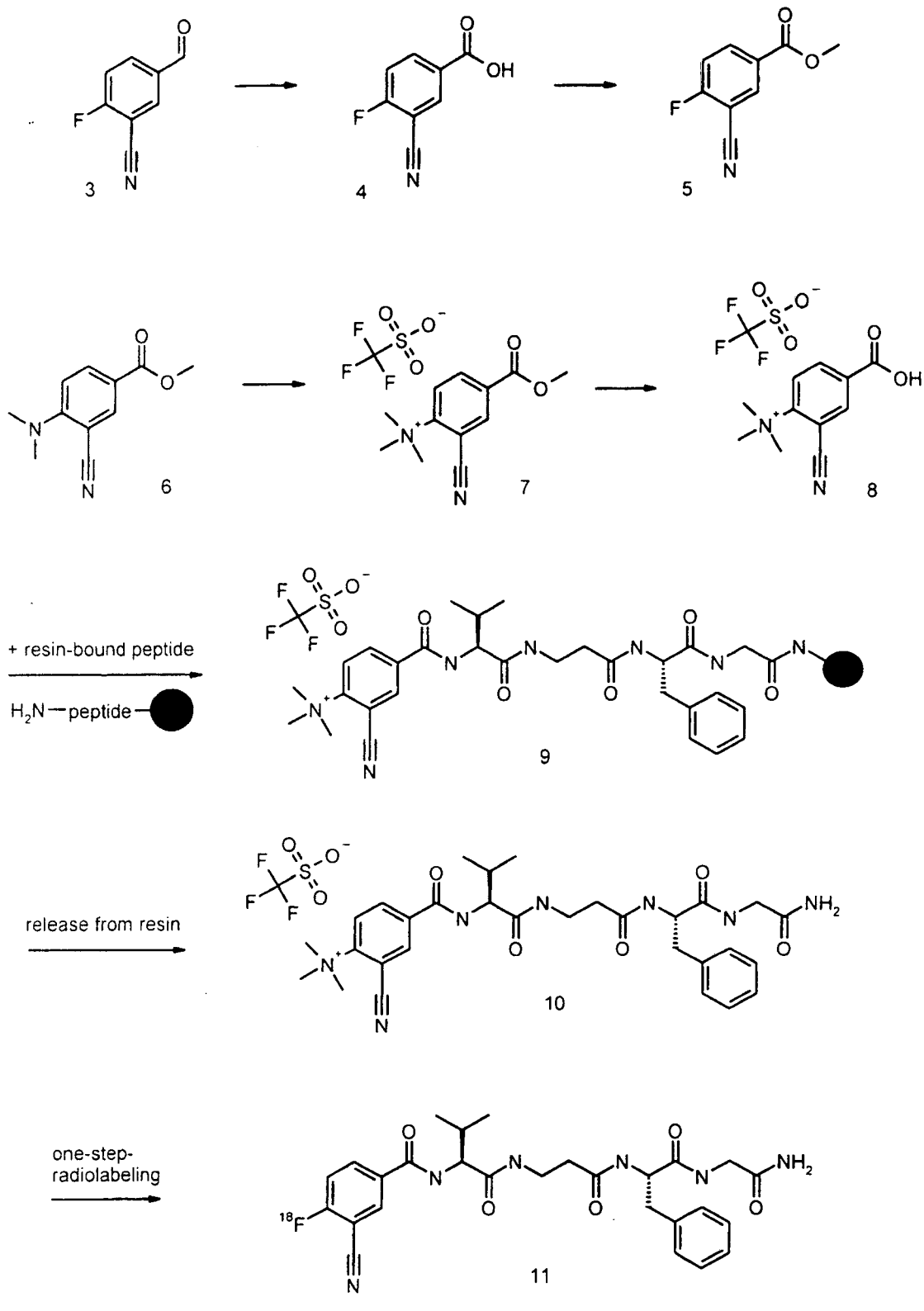
The peptide portion of the molecule **-L-Y-U** can be conveniently prepared according generally established techniques known in the art of peptide synthesis, such as solid-phase peptide synthesis. They are amenable Fmoc-solid phase peptide synthesis, employing alternate protection and deprotection. These methods are well documented in peptide literature. (Reference: "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis" A practical approach*", Edited by W.C.Chan and P.D.White, Oxford University Press 2000) (For Abbreviations see Descriptions).

In the following two schematic examples are given of how to prepare a compound having general chemical Formula II using a compound having general chemical Formula I. The

methods presented as schemes below are in principle suitable to generate compounds over the whole breadth of Formula II using compounds over the whole breadth of Formula I. The examples presented below are given merely to illustrate a way of labeling a compound having general chemical Formula I to arrive at a compound having general chemical Formula II and is not to be understood as to limit the invention to the methods exemplified herein.

Scheme 3 depicts an example of a synthetic route for forming a trimethylammonium substituted aromatic moiety containing peptide having general chemical Formula I and subsequent direct radiolabeling towards the corresponding ^{18}F-labeled compound having general chemical formula II.

The synthesis starts with commercially available 2-Fluoro-5-formyl-benzonitrile (**3**) which is converted to the corresponding acid (**4**) by known oxidation methods, *e.g.*, use of chromium reagents, manganese reagents or other typical reagents which are well-known to experts and which can be taken from, but are not limited to, the methods described and cited in the book: "*Modern oxidation methods*" by Jan-Erling Bäckvall, Wiley-VCH, 2004. A useful method is, *e.g.*, the oxidation with sodium chlorite in phosphate-buffered tert-butanol solution.

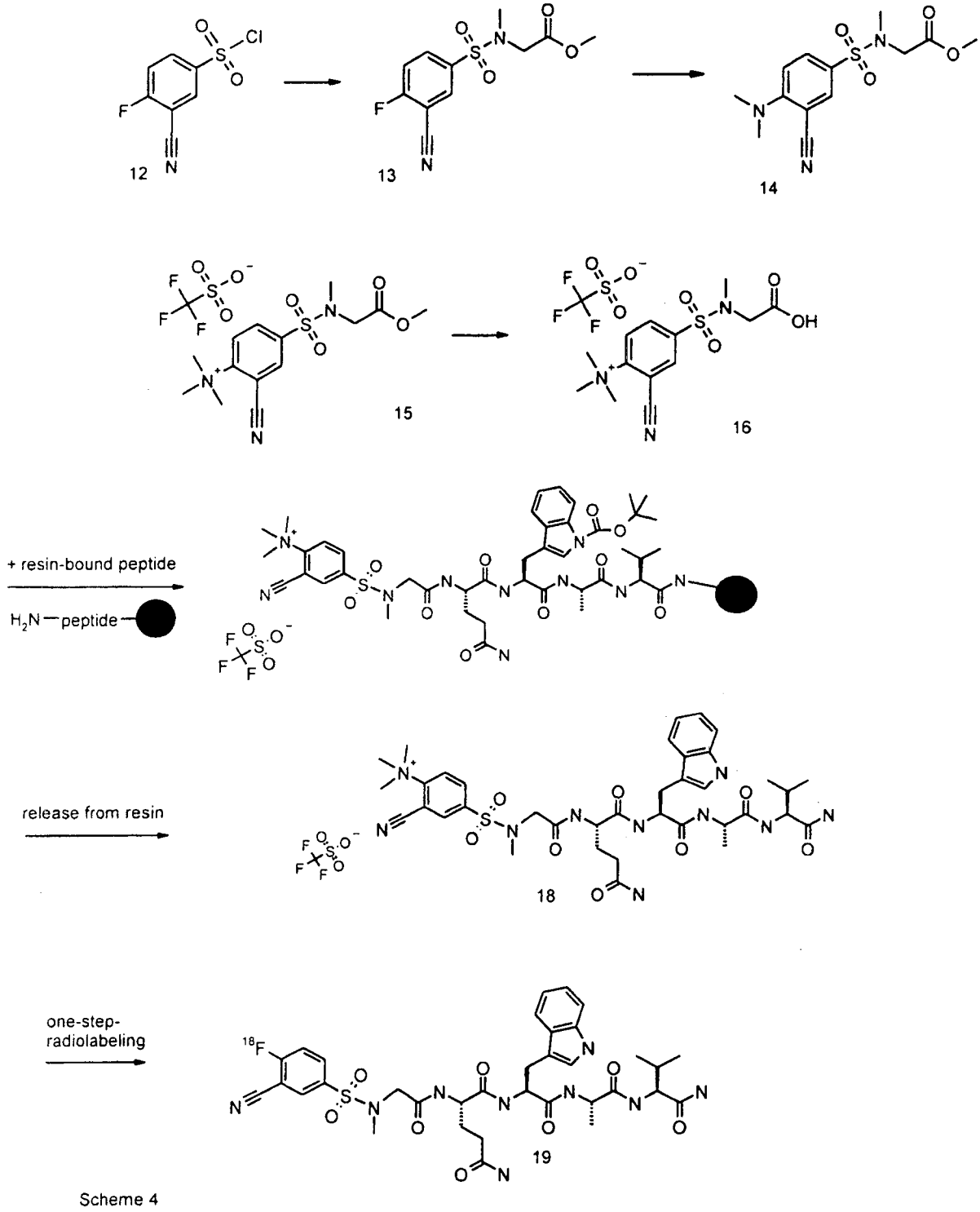


Scheme 3

Acid (**4**) can be converted to the corresponding methyl ester with methanol and acetyl chloride (*Helv. Chim. Acta*, 2005, 88, 7:1630-1657). But the preparation of other alkyl esters (*e.g.*, ethyl ester) and other esterfication methods including variants under basic

conditions are also possible and useful and are well known to experts. The displacement of fluoride (**5**) with dimethylamine or dimethylamine hydrochloride by nucleophilic aromatic substitution reaction can be carried out, *e.g.*, in a suspension of DMSO and potassium carbonate (*e.g.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 23, 2000:2603-2606). Useful other solvents can be selected from, but are not limited to, acetonitrile and DMF. The quarternisation of aniline (**6**) with methyl iodide, methyl triflate or other alkylating agents is carried out in boiling dichlormethane with normal or increased pressure (*e.g.*, 1-10 bar). Other useful solvents for this reaction can be selected from, but are not limited to, acetone and dichloroethane. The crude product can be purified by reverse-phase column chromatography. The methyl ester (**7**) can be cleaved in boiling trifluoro acetic acid and water (*Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11:4189-4206) or under other acidic conditions. The acid (**8**) is coupled by solid phase synthesis (as shown in scheme 3) to solid-phase bound peptide to obtain amide (**9**) (or esters) by methods which are well known to experts. Typical condensating agents for those kinds of couplings are diisopropylcarbodiimid or dicyclohexylcarbodiimid, but also other condensating agents (see, *e.g.*, Chan and White ("*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*"), are possible. The resin-bound peptide is then cleaved from the resin by acidification to obtain liberated peptide (**10**). The cleavage is also possible by other appropriate methods which are very much dependent on the kind of linker. The methods of peptide cleavage from resin are very well known to experts and described in literature (*e.g.*, Chan and White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*"). The purified peptide (**10**) is converted at 70°C ± 45°C with [^{18}F] potassium fluoride, potassium carbonate and Kryptofix (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diaza-bicyclo[8.8.8]hexacosane) in dimethylsulfoxide to obtain the desired ^{18}F-labeled peptide (**11**). The reagents and solvents which are used for this radiofluorination are common, well-known to experts since many years and described in many publications (*e.g.*, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191). It was surprisingly found that the radiofluorination does take place and that the temperature can be decreased to <90°C so that the peptide is not harmed or decomposed. The preferred temperature range for conducting the radioflurination of compounds according to Formula I is from 10°C to 90°C. More preferred is the temperature range of 10°C to 70°C. Even more preferred is the range of temperature from 35°C to 65°C. Further preferred is a range of temperature from 45°C to 55°C. Most preferred is a temperature of 50°C for carrying out the radiofluorination of compounds having general chemical Formula I to arrive at compounds having general chemical Formula II.

Another example of a trimethyl ammonium derivative was prepared as shown in Scheme 4: Commercially available sulfonylchloride **12** was coupled with the secondary amine sarcosin methyl ester to the sulfonamide **13** in dichlormethane and diisopropyl ethyl amine to scavenge hydrogen chloride. Other useful solvents for this reaction can be, but are not limited to, DMF, THF, dioxane, dichloroethane, diethylether and tert butyl ether. Other useful bases can be, but are not limited to, trimethylamine, N-methyl morpholine, NMP and sodium hydrogen carbonate.

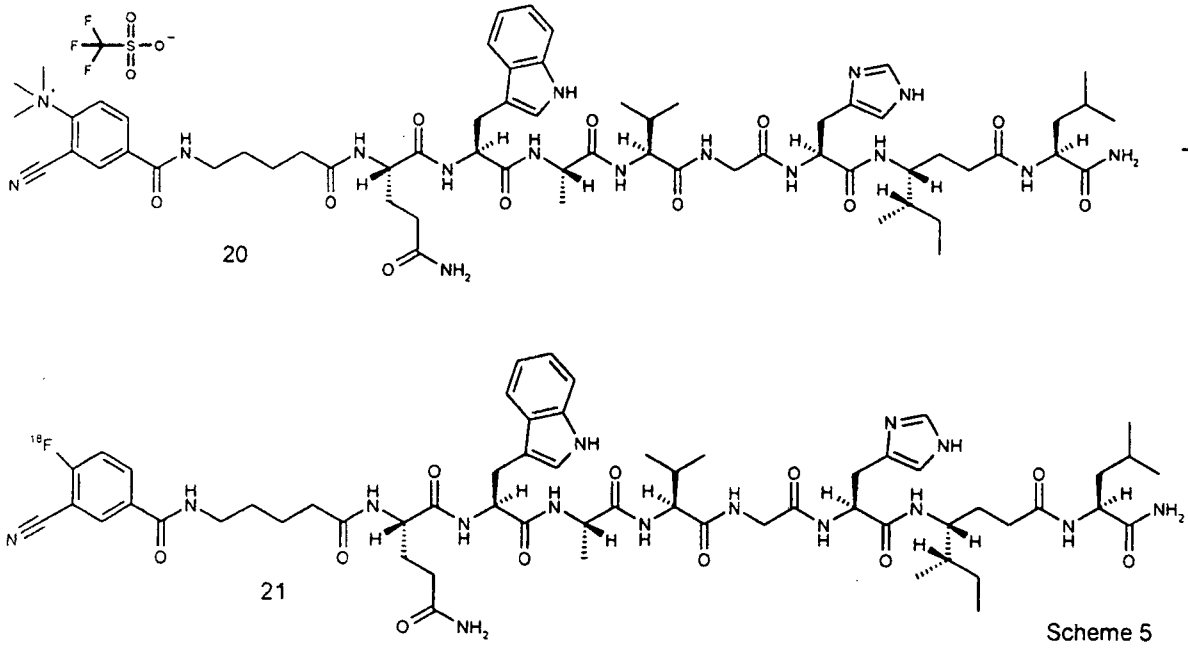


Scheme 4

Sulfonamide **13** was then treated in an aromatic nucleophilic substitution reaction with dimethylammonium hydrochloride and potassium carbonate in dimethylsulfoxide to obtain dimethylaniline **14**. The aniline derivative **14** was quarternized with methyltriflate or methyl iodide in dichloromethane or dichloroethane towards ammonium salt **15**. The resulting ester **15** was cleaved under acidic conditions, *e.g.*, in boiling trifluoro acetic acid and water

(*Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11:4189-4206). The acid **16** was condensed to the resin-bound peptide by methods which are well known to experts. Typical condensating agents for those kinds of couplings are diisopropylcarbodiimid or dicyclohexylcarbodiimid, but also other condensating agents are possible and described. Examples are given in, but are not limited to, the methods described and cited in the book: Chan and White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*". The resin-bound trimethylammonium peptide **17** is then cleaved from the resin by acidification to obtain liberated peptide (**18**). The cleavage is also possible by other appropriate methods which are very much dependent on the kind of linker. The methods of peptide cleavage from resin are very well known to experts. Examples are given in, but are not limited to, the methods described and cited in the book: Chan and White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*". The purified peptide (**18**) is converted at 70°C ± 45°C with [^{18}F] potassium fluoride, potassium carbonate and Kryptofix (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diaza-bicyclo[8.8.8]hexacosane) in dimethylsulfoxide to obtain the desired ^{18}F-labeled peptide (**19**). The reagents and solvents which are used for this radiofluorination are common, well-known to experts and are described in many publications (*e.g.*, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191). Beside potassium carbonate as base also tetraalkyl ammonium carbonate is possible. It was surprisingly found that the radiofluorination does take place at the given mild temperatures so that the peptide is not harmed or decomposed. The preferred temperature range for conducting the radiofluorination of compounds having general chemical Formula I is from 10°C to 90°C. More preferred is the temperature range of 10°C to 70°C. Even more preferred is the range of temperature from 35°C to 65°C. Further preferred is a range of temperature from 45°C to 55°C. Most preferred is a temperature of 50°C for carrying out the radiofluorination of compounds according to Formula I to arrive at compounds according to Formula II.

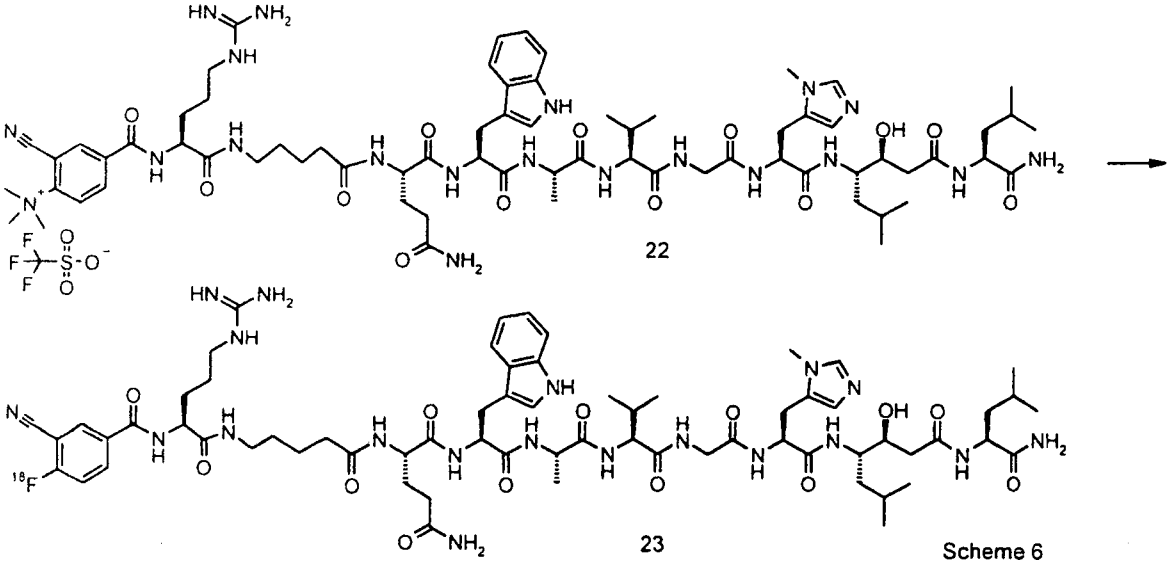
More complex peptides can also be labeled directly in a one-step F-18 labeling procedure: The following fluorination-reaction (20 → 21; Scheme 5) is carried out in DMSO at 70°C at 15 min reaction time.



Scheme 5

It is surprising that molecules with such a complex pattern of unprotected functionalities can be F-18 labeled easily under these mild conditions with high incorporation of F-18 fluoride. The chromatogram of Fig. 6 shows the desired product as peak in the radioactive version, whereas the non-radioactive standard co-elutes in the UV-chromatogram (HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard).

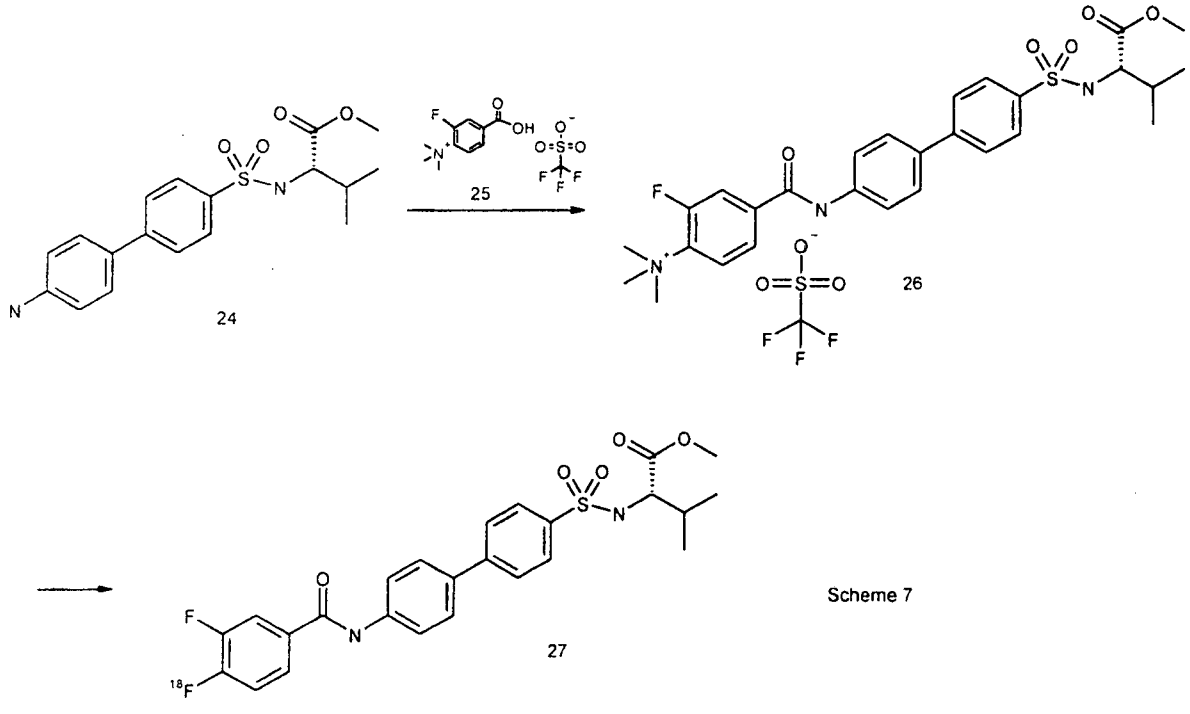
Another example for the F-18 labelling of complex peptides is shown in the following Scheme 6:



Scheme 6

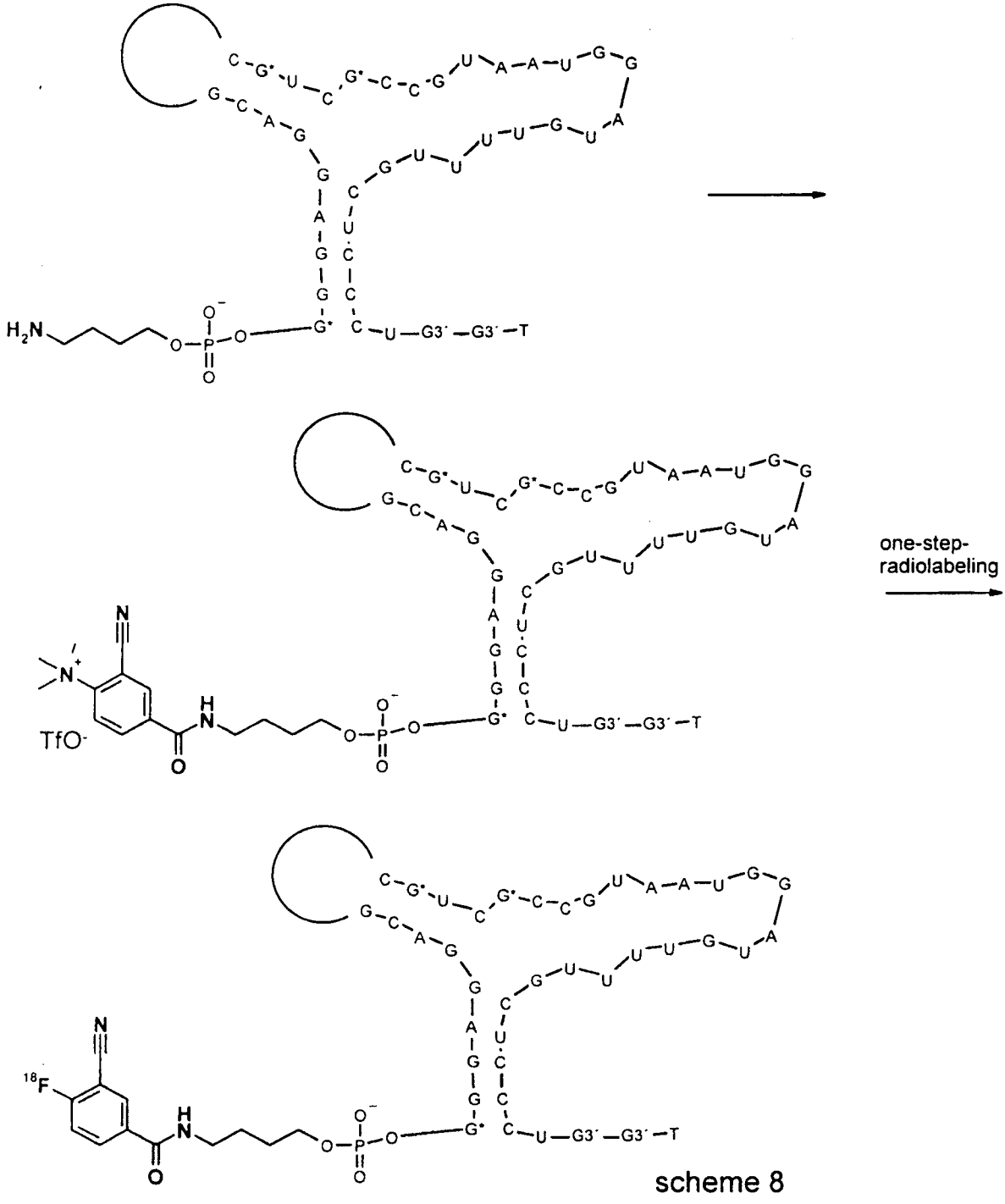
Again, the following HPLC-chromatogram represents the radioactive and the UV-version of the corresponding F-18 and F-19 fluoro-peptides (23 and 22), respectively. The Fluorination-reaction is also carried out in DMSO at 70°C at 15 min reaction time. The respective chromatogram is shown in Fig. 7 (HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard).

The F-18 labeling of small molecules is also possible. For example compound 24 (WO 2007/16538 A2) can be condensed with trimethylammonium benzoic acid derivative 25 to obtain the precursor 26 for F-18 labeling (Scheme 7). The incorporation of F-18 fluoride is achieved to obtain F-18 labeled compound 27 (the corresponding non-radioactive refernce standard is published (WO 2007/16538 A2)).



Scheme 7

An example of the F-18 labeling of an oligonucleotide is shown in scheme 8. TTA1 (Nucleic Acids Research, 2004, Vol. 32, No. 19, 5757–5765) is equiped with a triimathylammonium derivative of Formula III by use of a triazine condensating agent (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). The subsequent F-18 radiolabeling is obtained in reasonable yield, although the specific activity was relatively low due to the fact that the purification of the F-18 labeled coumpound is achieved under non-optimal circumstances..



scheme 8

Examples:

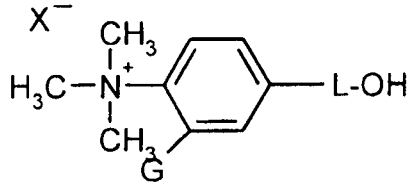
Example A:

Synthesis of $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G;-Q))$--L--Y--U (Ia)

Synthesis of H-Y--U: Solid-phase peptide synthesis (SPPS) involves the stepwise addition of amino acid residues to a growing peptide chain that is linked to an insoluble support or matrix, such as polystyrene. The C-terminal residue of the peptide is first anchored to a commercially available support (*e.g.*, Rink amide resin) with its amino group protected with an N-protecting agent, fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) group. The amino protecting group is removed with suitable deprotecting agent such as piperidine for FMOC and the next amino acid residue (in N-protected form) is added with a coupling agent such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), di-isopropyl-cyclohexylcarbodiimide (DCCI), hydroxybenzotriazole (HOBt). Upon formation of a peptide bond, the reagents are washed from the support. After addition of the final residue of (Y), the peptide is attached to the solid support is ready for the coupling of $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G;-Q))$--L-OH.

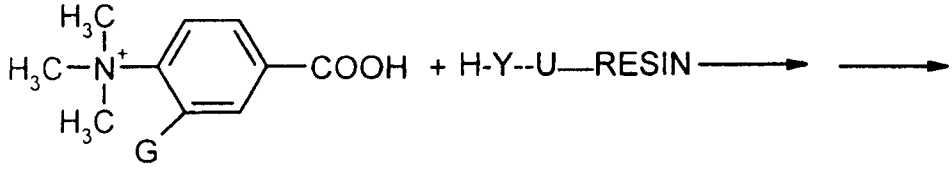
Synthesis of $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G))$--L--Y--U (Ia)

Ia: L = CO, $X^- = CF_3SO_3^-$

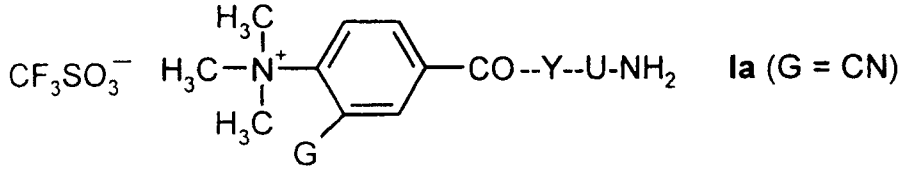


$(CH_3)_3N^+$-$(C_6H_4(-G))$-L-OH

-G = -CN, $-CF_3$, -F and others specified



5 (G = CN), **8** (G = CF_3), **11** (G = F)



Ia (G = CN)

To a suspension of the resin –Y--U--RESIN in DMF (0.1 to 0.25 mmol), $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G))$--L-OH (5, 8 or 11, 2 – 4 equivalents) was added along with 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium tetrafluoroborate.

Example B describes the preparation of 5, 8 and 11.

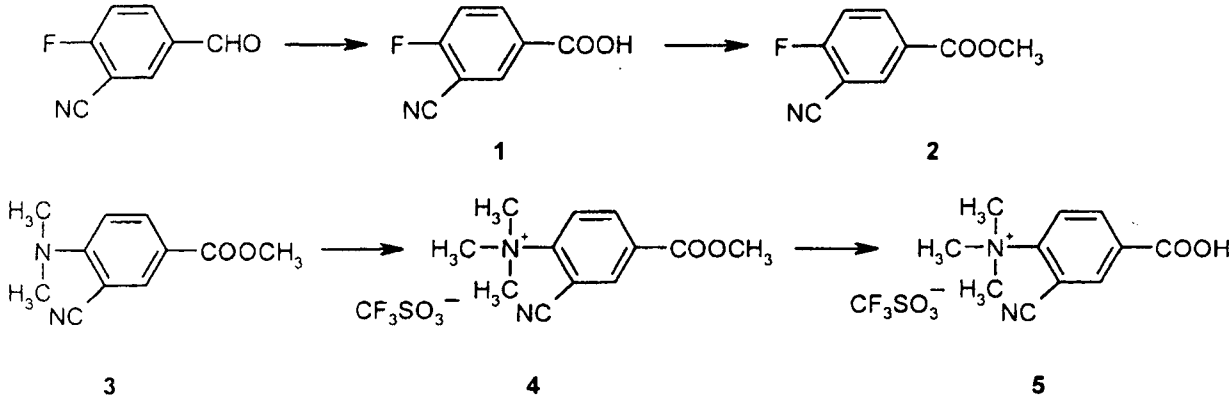
After 3-8 hours, the resin was washed with DMF and dichloromethane. The peptide Ia) was isolated from the resin using TFA:diisopropylsilane:phenol:water cocktail with concomitant removal of the protecting groups of amino acids. The product was purified by HPLC using appropriate TFA:H_2O: 0.1 TFA gradient using C_{18}-reverse phase column. The products were identified by mass spectra.

Ia-1: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2: Molecular wt: Calculated: 1422.73, Found: 711.86 ((M^++1)/2)

Table 1 lists all the trimethylammonium compounds precursors Ia-1 – Ia-25 used for F-18 labeling

Example B

Preparation of $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--(C_6H_4(-G))--L-OH 5 (-G = -CN)



a) Synthesis of 3-Cyano-4-fluoro-benzoic acid:

To a stirred solution of 15.0 g (97,6 mmol) 2-fluoro-5-formyl-benzonitrile (Aldrich), 150 ml dest. water and 630 ml t-butanol were added 40.8 g (361 mmol) sodium chlorite and 35.9 g (230 mmol) sodium hydrogen phosphate dihydrate. The reaction mixture was stirred over night and poured into a diluted aqueous hydrogen chloride solution (pH=3.5). The pH value was readjusted to pH=3.5 by aqueous hydrogen chloride. The aqueous solution was extracted trice with dichloromethane/isopropanol (10:1). The combined organic phases were dried (sodium sulfate) and concentrated. The residue was purified by extraction with sodium hydrogen carbonate solution and dichloromethane, acidification with aqueous

solution and subsequent filtering. The solid crude product 1 was obtained in 90% yield (14.5 g, 87.8 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 166 (M^+ +1, 77),

Elementary analysis:

Calculated: C 58.19% H 2.44% F 11.51% N 8.48%

Found: C 58.81% H 2.42% F 11.41% N 8,47%

b) Synthesis of 3-Cyano-4-fluoro-benzoic acid methyl ester 2:

To a stirred suspension of 16.0 g (96,9 mmol) 1 and 161 ml methanol were added 30.4 g (387,6 mmol) acetyl chloride drop wisely at 0°C. The reaction mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was diluted with dichloromethane, washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product 2 was obtained in 78,1% yield (13.5 g; 75.7 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1, 57),

Elementary analysis:

Calculated: C 60.34% H 3.38% F 10.60% N 7.82%

Determined: C 60.51% H 3.39% F 10.57% N 7,80%

c) Synthesis of 3-Cyano-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester 3:

To a stirred solution of 24.0 g (134 mmol) 2 and 240 ml dimethylsulphoxid were added 13.2 g (161 mmol) dimethylamine hydrochloride and 38,9 g (281 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred over night and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product 3 was obtained in 94% yield (25,7 g, 126 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 59),

Elementary analysis:

Calculated: C 64.69% H 5.92% N 13.72%

Found: C 64.79% H 5,95% N 13.69%

d) Synthesis of (2-Cyano-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate 4:

To a stirred solution of 6.16 g (30.2 mmol) 3 and 110 ml dichloromethane were added 50.0 g (302 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred over night and diethylether was added. After evaporation of one third of the solvent volume the desired compound precipitates and the rest of the solvent were decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound 4 was obtained in 69 % yield (20.8 mmol, 7.68 g).

MS-ESI: 219 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated: C 42.39% H 4.10% F 15.47% N 7.61%

Found: C 42.42% H 4.12% F 15.41% N 7.59%

e) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium 5:

A solution of 4,01 g (10.9 mmol) 4, 95 ml dest. water and 95 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product 5 was obtained in 93% yield (3.59 g, 10.1 mmol) and crude compound 5 was used for the next step without purification.

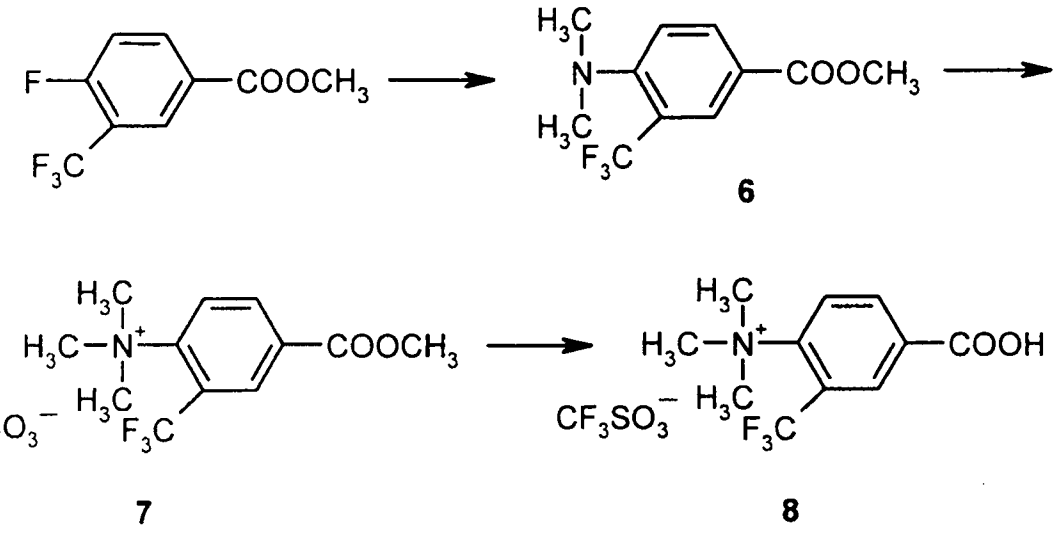
MS-ESI: 205 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated: C 40.68% H 3.70% F 16.09% N 7.91%

Found: C 40.72% H 3.71% F 16.06% N 7,91%

Preparation of RG-L_1-B_1-OH 8 (G = CF_3)



a) 4-Dimethylamino-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester 6:

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 4-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60.0 ml dimethylsulfoxide were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8 h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product 6 was obtained in 72 % yield (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 78).

Elementary analysis:	C	53.44%	H	4.89%	F	23.05%	N	5.67%
Found:	C	53.46%	H	4.91%	F	23,04%	N	5.64%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium 7:

To a stirred solution of 3,09 g (12,5 mmol) 6 and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitated and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and

purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitrile/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound 7 was obtained in 69% yield (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+, 87),

Elementary analysis:

Calculated: C 37.96% H 3.68% F 27.71% N 3.41%

Determined: C 38.01% H 3.63% F 27.69% N 3.41%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-trimethylammonium 8:

A solution of 2,84 g (6,92 mmol) 7, 60 ml dist. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 89% yield (2,45 g; 6.16 mmol) and crude compound 8 was used for the next step without purification.

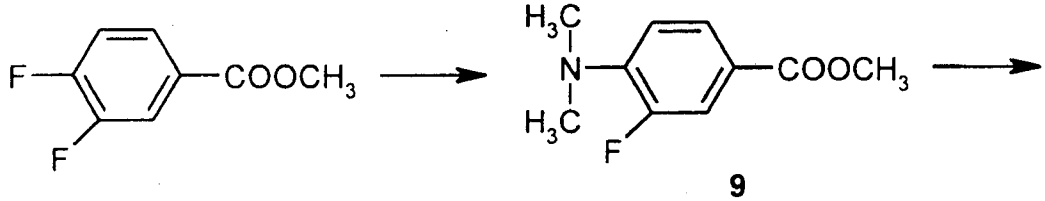
MS-ESI: 248 (M^+, 59),

Elementary analysis:

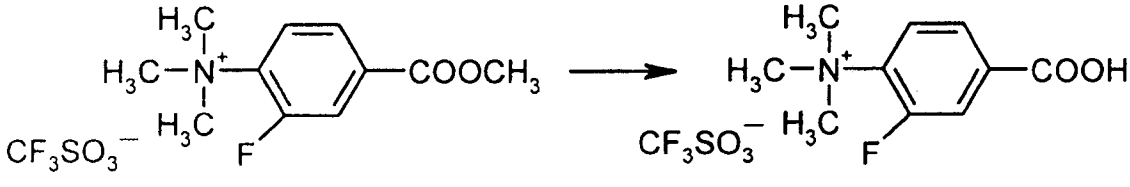
Calculated: C 36.28% H 3.30% F 28.69% N 3.53%

Determined: C 36.30% H 3,32% F 28.67% N 3,52%

Preparation of $X^- N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--(C_6H_4(-G))--L-OH 10 (-G = -F)



9



10 11

a) 3-Fluoro-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester 9: To a stirred solution of 38,7g (225 mmol) 3.4-difluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 600 ml dimethylsulphoxide

were added 22.3 g (270 mmol) dimethylamine hydrochloride and 65.4 g (473 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 5 h at 55°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product 9 was obtained in 71% yield (31.5 g, 160.0 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 72).

Elementary analysis:

Calculated:	C	60.91%	H	6.13%	F	9.63%	N 7.10%
Found:	C	60.99%	H	6.15%	F	9.60%	N 7.07%

b) Synthesis of (2-fluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate 10:

To a stirred solution of 3,90 g (19,8 mmol) 9 and 70 ml dichloromethane were added 32.5 g (198 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred for 2.5 days at room temperature and diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent were decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound 10 was obtained in 80% yield (5,72 g, 15.84 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 76),

Elementary analysis:

Calculated:	C	39.89%	H	4.18%	F	21.03%	N 3.88%
Found:	C	39.93%	H	4.20%	F	21.01%	N 3.84%

c) Synthesis of (4-carboxy-2-fluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate 11:

A solution of 4,00 g (11.1 mmol) 10, 96 ml dest. water and 96 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product 11

was obtained in 92% yield (3.54 g, 10.2 mmol) and crude compound 11 was used for the next step without purification.

MS-ESI: 198 (M^+, 76),

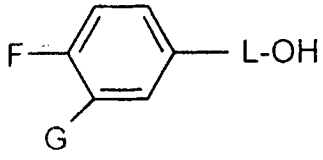
Elementary analysis:

Calculated:	C	38.04%	H	3.77%	F	21.88%	N	4.03%
Found:	C	38.10%	H	3.79%	F	21.81%	N	4,00%

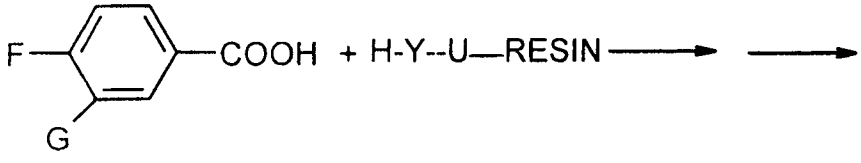
Example C:

Synthesis of F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (IIB-a)

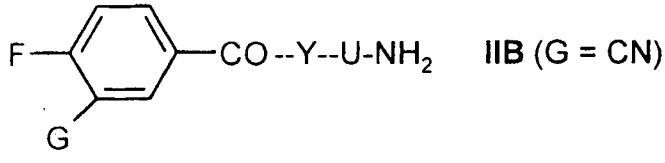
For the identification ^{18}F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U, reference standards ^{19}F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U were prepared according to the scheme shown below.



F-(C_6H_4(-G)-L-OH



1 (G = CN), **12** (G = CF_3), **13** (G = F)



IIB (G = CN)

Compounds 1, 12 and 13 were purchased commercially.

Synthesis of H-Y--U--RESIN and coupling of ^{19}F-(C_6H_4(-G))--L-OH were accomplished according to the methods described in Example A.

IIB-a-1: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2, Molecular Weight, Calculated: 1382.62, Found: 691.9 ((M^++1)/2)

Table 2 lists all the F-19 compounds (IIB-a-1 to IIB-a-25) prepared for the chromatographic identification for products resulting from Ia-1 – Ia-25 used for F-18 labeling as well as binding affinities. The Table lists all other F-19 compounds used in the SA analysis for the selection of high affinity analogs. Measurement of binding constants is described in Example D.

Example D:

In vitro binding affinity and specificity of Bombesin analogs for the human bombesin 2 receptor (GRPR) were assessed via a competitive receptor-binding assay using ^{125}I-[Tyr^4]-Bombesin (Perkin Elmer; specific activity 81.4 TBq/mmol) as GRPR-specific radioligand. The assay was performed based on the scintillation proximity assay (SPA) technology (J.W.Carpenter *et al.*, *Meth. Mol. Biol.*, 2002; 190:31-49) using GRPR-containing cell membranes (Perkin Elmer) and wheat germ agglutinin (WGA)-coated PVT beads (Amersham Bioscience).

Briefly, GRPR-containing membranes and WGA-PVT beads were mixed in assay buffer (50 mM Tris/HCl pH 7.2, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, Complete protease inhibitor (Roche Diagnostics GmbH) and 0.3% PEI) to give final concentrations of approximately 100 µg/ml protein and 40 mg/ml PVT-SPA beads. The ligand ^{125}I-[Tyr^4]-Bombesin was diluted to 0.5 nM in assay buffer. The test compounds were dissolved in DMSO to give 1 mM stock solutions later on, they were diluted in assay buffer to 8 pM – 1.5 µM.

The assay was then performed as follows: First, 10 µl of compound solution to be tested for binding were placed in white 384 well plates (Optiplate-384, Perkin-Elmer). At next, 20 µl GRPR/WGA-PVT bead mixture and 20 µl of the ligand solution were added. After 90 minutes incubation at room temperature, another 50 µl of assay buffer were added, the plate sealed and centrifuged for 10 min at 520xg at room temperature. Signals were measured in a TopCount (Perkin Elmer) for 1 min integration time per well. The IC_{50} was calculated by nonlinear regression using the GraFit data analysis software (Erithacus Software Ltd.). Furthermore, the K_i was calculated based on the IC_{50} for test compound as well as the K_D and the concentration of the ligand ^{125}I-[Tyr^4]-Bombesin. Experiments were done with quadruple samples.

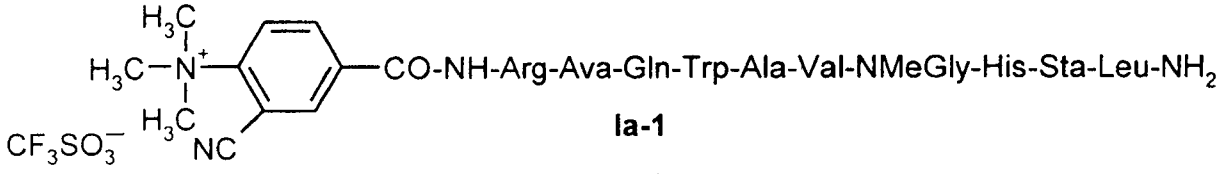
The Binding affinities measured for all the cold F-19 compounds are listed Table 2.

Example E:

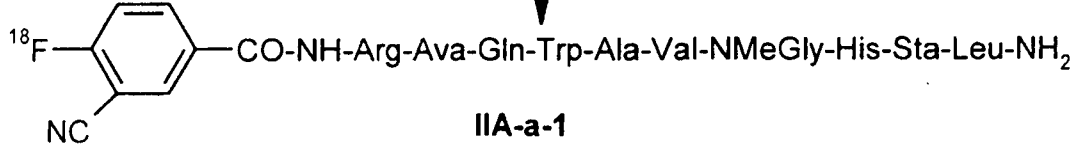
General Radiolabeling Method

In a 5 mL Wheaton vial, ^{18}F-fluoride (up to 40GBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5 mg in 1.5 ml CH_3CN) and potassium carbonate (1 mg in 0.5 ml water) or cesium carbonate (2,3 mg in 0.5 ml water) by heating under a stream of nitrogen at 110-120°C for 20-30 minutes. During this time 3 × 1 ml CH_3CN were added and evaporated. After drying, a solution of Ia-1 (2 mg) in 150 µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50-70°C for 5-15 mins to effect labeling. The reaction was cooled to room temperature and diluted with water (2.7 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6 mm, 1.8µ, 2 ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 min or Column Econosphere C18 , 53×7 mm, 3 µ, 3 ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1 % TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1 % TFA, gradient: 5-95 % B in 7 min. The F-18 labeled product IIA-a-1 was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard (IIB-a-1) on the Econsphere analytical HPLC.

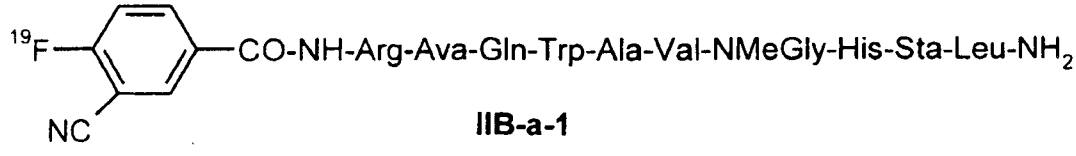
The product IIA-a-1 was obtained by preparative radio HPLC to give to desired F-18 labeled peptide.



Ia-1



IIA-a-1



IIB-a-1

HPLC of Ia-1, IIA-a-1 and IIB-a-1 are shown in Figs. 1 and 2.

Conditions for HPLC according to Fig. 1:

Column: C-18, Gradient: A: 10 % CH_3CN: 90 % H_2O, B:90 % CH_3CN: 10 % H_2O containing 0.1 % TFA (UPLC); Flow rate: 2 mL, 1 % A to 99 % B in 2 min.

Conditions for HPLC according to Fig. 2:

Column: C-18, Gradient: A: 10mM K_2HPO_4 pH: 9,04 ; B: 10mM K_2HPO_4 pH: 9,04/ACN 3/ 7; Flow rate: 2 mL, 5 % A to 95 % B in 7 min. Retention time IIA-a-1 – 5.01 min. IIB-a-1 – 4.89 min.

In a similar manner, Compounds shown in Table 1 (Ia-2 to Ia-22) were labeled with F-18 to yield F-18 labeled peptides, IIA-a-2 to IIA-a-22 (Table 3) respectively. The chromatographic behavior of IIA-a-2 to IIA-a-22 were compared with IIB-a-2 to IIB-a-22 respectively for complete characterization in rodent studies and imaging.

Human serum Stability of IIA-a-1:

To qualify for pre-clinical and clinical use, it is necessary to establish the stability of the compounds in human serum. The compound a 70 µL of human serum containing the F-18 labeled peptide (5.89 MBq/mL) was incubated at 37°C for 90 min. An aliquot was withdrawn at various intervals and the purity assessed by HPLC. The purity was evaluated in ... (?) under two different conditions. Potassium hydrogen phosphate buffer system was used as a mobile phase to measure the stability of attached F-18 label.

HPLC chromatograms are shown in Fig. 3. Conditions for HPLC: Column: C-18, Gradient: A: 10mM K_2HPO_4 pH: 9,04 ; B: 10mM K_2HPO_4 pH: 9,04/ACN 3/ 7; Flow rate: 2 mL, 5% A to 95 % B in 7 min.

Trifluoroacetic acid system was used as a mobile phase to measure the stability of the entire molecule.

Column: C-18, Gradient: A: 10% CH_3CN: 90 % H_2O, B:90 % CH_3CN: 10 % H_2O containing 0.1 % TFA (chromatograms in Fig. 4).

The above experiments clearly show that in the compounds of the present invention, the F-18 isotope and the [18]F-C_6H_4(-G,-Q)--L--Y—(IIA), targeting molecule of the invention are stable in human serum.

In a similar manner, the compounds shown in Table 1 (Ia-1 to Ia-22) were labelled with F-18 to yield F-18 labelled peptides, IIA-a-1 to IIA-a-22 (Table 3) respectively. The chromatographic behaviour of IIA-a-1 to IIA-a-22 were compared with IIB-a-1 to IIB-a-22 respectively for complete characterization in rodent studies and imaging.

Example 1

a) 2-Chloro-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (1a)

To a stirred solution of 4,00g (20.6 mmol) 2-chloro-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 60 ml dimethylsulphoxid were added 2.03 g (24,7 mmol) dimethylamine hydrochloride and 5,97 g (43.2 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred over night and is reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **1a** was obtained in 99 % yield (4,36 g, 20.4 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 213 / 215 (M^+ +1, 64 / 48).

Elementary analysis:

Calculated:	C	56.21%	H	5.66%	N	6.56%
Determined:	C	56.39%	H	5,67%	N	6.54%

b) Synthesis of (3-chloro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (1b)

To a stirred solution of 4.49 g (21.0 mmol) **1a** and 75 ml dichloromethane were added 34,5 g (210 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. 17 g (10 mmol) methyltriflate (Aldrich) were added and the reaction mixture was stirred at 40°C for 20 h. The reaction mixture was cooled to 20°C and diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was

decanted and the solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **1b** was obtained in 86% yield (6,86 g, 18,1 mmol).

MS-ESI: 228/230 (M^+ , 81),

Elementary analysis:

Calculated:	C	38.15%	H	4.00%	F	15.09%	N	3.71%
Determined:	C	38.18%	H	4.02%	F	15.04%	N	3.70%

c) Synthesis of (4-carboxy-3-chloro-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (1c).

A solution of 0.5 g (1.32 mmol) **1b**, 12 ml dest. water and 12 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude **1c** was obtained in 98% yield (471 mg, 1.3 mmol) and crude compound **1c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 214 / 216 (M^+ , 89 / 56),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.32%	H	3.60%	F	15.67%	N	3.85%
Determined:	C	36.37%	H	3.63%	F	15.61%	N	3,83%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-chloro-benzoyl)-Trp-Ala-Val-Leu-NH_2– triflate salt (1d).

To a stirred solution of 72.8 mg (0.2 mmol) **1c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Trp(Boc)-Ala-Val-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 69,4 mg (0.2 mmol) **1c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was

added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(1d)** in 30.0 % yield - 16.2 mg (0.0195 mmol).
MS-ESI: 683/685 (M^+, 39 / 26)

e) Synthesis of [^{18}F]-(4-Fluoro-2-chloro-benzoyl)-Trp-Ala-Val-Leu-NH_2 (1e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (316MBq, 33µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **1d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **1e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 2

a) Synthesis of 3-Cyano-4-fluoro-benzoic acid (2a).

To a stirred solution of 15.0 g (97,6 mmol) 2-fluoro-5-formyl-benzonitrile (Aldrich), 150 ml dest. water and 630 ml t-butanol were added 40.8 g (361 mmol) sodium chlorite and 35.9 g (230 mmol) sodium hydrogen phosphate dihydrate. The reaction mixture was stirred over night and poured into a diluted aqueous hydrogen chloride solution (pH=3.5). The pH value was readjusted to pH=3.5 by aqueous hydrogen chloride. The aqueous solution was extracted trice with dichloromethane/isopropanol (10:1). The combined organic phases

were dried (sodium sulphate) and concentrated. The residue was purified by extraction with sodium hydrogen carbonate solution and dichloromethane, acidification with aqueous solution and subsequent filtering. The solid crude product **2a** was obtained in 90% yield (14.5 g, 87.8 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 166 (M^+ +1, 77),

Elementary analysis:

Calculated:	C	58.19%	H	2.44%	F	11.51%	N	8.48%
Determined:	C	58.81%	H	2.42%	F	11.41%	N	8,47%

b) Synthesis of 3-Cyano-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (2b).

To a stirred suspension of 16.0 g (96,9 mmol) **2a** and 161 ml methanol were added 30.4 g (387,6 mmol) acetyl chloride drop wisely at 0°C. The reaction mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was diluted with dichloromethane, washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product **2b** was obtained in 78,1% yield (13.5 g; 75.7 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1, 57),

Elementary analysis:

Calculated:	C	60.34%	H	3.38%	F	10.60%	N	7.82%
Determined:	C	60.51%	H	3.39%	F	10.57%	N	7,80%

c) Synthesis of 3-Cyano-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (2c).

To a stirred solution of 24.0 g (134 mmol) **2b** and 240 ml dimethylsulphoxid were added 13.2 g (161 mmol) dimethylamine hydrochloride and 38,9 g (281 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred over night and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **2c** was obtained in 94% yield (25,7 g, 126 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 59),

Elementary analysis:

Calculated:	C	64.69%	H	5.92%	N	13.72%
Determined:	C	64.79%	H	5,95%	N	13.69%

d) Synthesis of (2-Cyano-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (2d).

To a stirred solution of 6.16 g (30.2 mmol) **2c** and 110 ml dichloromethane were added 50.0 g (302 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred over night and diethylether was added. After evaporation of one third of the solvent volume the desired compound precipitates and the rest of the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **2d** was obtained in 69 % yield (20.8 mmol, 7.68 g).

MS-ESI: 219 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	42.39%	H	4.10%	F	15.47%	N	7.61%
Determined:	C	42.42%	H	4.12%	F	15.41%	N	7.59%

e) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium; (2e).

A solution of 4,01 g (10.9 mmol) **2d**, 95 ml dest. water and 95 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **2e** was obtained in 93% yield (3.59 g, 10.1 mmol) and crude compound **2e** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 205 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	40.68%	H	3.70%	F	16.09%	N	7.91%
Determined:	C	40.72%	H	3.71%	F	16.06%	N	7,91%

f) Synthesis of peptide

(4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Arg-Ala-His(π-Me)-Leu-NH_2 – triflate salt, (2f).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Arg(Pbf)-Ala-His(π-Me)-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(2f)** in 27,0 % yield - 14,9 mg (0.0176 mmol).
MS-ESI: 698 (M^+, 100).

g) Synthesis of

[^{18}F]-(4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)- Arg-Ala-His(π-Me)-Leu-NH_2 (2g).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (356 MBq, 38 µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **2f** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 10 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical

HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product (**2g**) was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 3

a) 3-Fluoro-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (3a)

To a stirred solution of 38,7g (225 mmol) 3.4-difluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 600 ml dimethylsulphoxid were added 22.3 g (270 mmol) dimethylamine hydrochloride and 65.4 g (473 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 5h at 55°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **3a** was obtained in 71% yield (31.5 g, 160.0 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 72).

Elementary analysis:

Calculated:	C	60.91%	H	6.13%	F	9.63%	N	7.10%
Determined:	C	60.99%	H	6.15%	F	9.60%	N	7.07%

b) Synthesis of (2-fluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (3b)

To a stirred solution of 3,90 g (19,8 mmol) **3a** and 70 ml dichloromethane were added 32.5 g (198 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred for 2.5 days at roomtemperature and diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **3b** was obtained in 80% yield (5,72 g, 15.84 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 76),

Elementary analysis:

Calculated:	C	39.89%	H	4.18%	F	21.03%	N	3.88%
Determined:	C	39.93%	H	4.20%	F	21.01%	N	3.84%

c) Synthesis of (4-carboxy-2-fluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (3c).

A solution of 4,00 g (11.1 mmol) **3b**, 96 ml dest. water and 96 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **3c** was obtained in 92% yield (3.54 g, 10.2 mmol) and crude compound **3c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 198 (M^+, 76),

Elementary analysis:

Calculated:	C	38.04%	H	3.77%	F	21.88%	N	4.03%
Determined:	C	38.10%	H	3.79%	F	21.81%	N	4,00%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-fluoro-benzoyl)-Gly-Thr-Tyr-Ala-NH_2– triflate salt (3d).

To a stirred solution of 69,4 mg (0.2 mmol) **3c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Gly-Thr(OtBu)-Tyr(O-tBu)-Ala-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 69,4 mg (0.2 mmol) **3c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the

supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(3d)** in 41.6 % yield - 20.0 mg (0.027 mmol).
MS-ESI: 590 (M^+, 100)

e) Synthesis of
(3-Fluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoyl)-Gly-Thr-Tyr-Ala-NH_2 (3e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (405 MBq, 35µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **3d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **3e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 4
a) 2-Fluoro-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (4a)

To a stirred solution of 3,87 g (22.5 mmol) 2.4-difluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 5h at 55°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **4a** was obtained in 55% yield (2.44 g, 12.4 mmol).

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 86).
Elementary analysis:

Calculated:	C	60.91%	H	6.13%	F	9.63%	N	7.10%
Determined:	C	60.95%	H	6.14%	F	9.59%	N	7.08%

b) Synthesis of (3-fluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (4b)

To a stirred solution of 2.46 g (12.5 mmol) **4a** and 50 ml dichloromethane were added 20.5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days. The solvent was carefully substituted by dichloroethan. The reaction mixture was refluxed for 2 days and then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **4b** was obtained in 80% yield (3.61 g, 10.0 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 77),
Elementary analysis:

Calculated:	C	39.89%	H	4.18%	F	21.03%	N	3.88%
Determined:	C	39.94%	H	4.21%	F	21.00%	N	3.85%

c) Synthesis of (4-carboxy-3-fluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (4c).

A solution of 2.50 g (6,92 mmol) **4b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **4c** was obtained in 100% yield (2.40 g; 6,92 mmol) and crude compound **4c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 198 (M^+ , 76),
Elementary analysis:

Calculated:	C	38.04%	H	3.77%	F	21.88%	N	4.03%
Determined:	C	38.09%	H	3,80%	F	21.82%	N	4,01%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-fluoro-benzoyl)-Lys(N-dimethyl)-Ala-Gly-Leu-NH_2– triflate salt (4d).

To a stirred solution of 69,4 mg (0.2 mmol) **4c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Lys(N-dimethyl)-Ala-Gly-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 69,4 mg (0.2 mmol) **4c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(4d)** in 45,0 % yield - 24,7 mg (0.0293 mmol).

MS-ESI: 596 (M^+, 100)

e) Synthesis of (2-Fluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoyl)-Lys(N-dimethyl)-Ala-Gly-Leu-NH_2 (4e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (385 MBq, 39µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **4d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 10 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **4e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 5

a) 4-Dimethylamino-2.3-difluoro-benzoic acid methyl ester (5a)

To a stirred solution of 4,28 g (22.5 mmol) 2.3.4-Trifluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 5h at 55°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **5a** was obtained in 69 % yield (3.34 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 216 (M^+ +1, 81).

Elementary analysis:	C	55.81%	H	5.15%	F	17.66%	N	6.51%
Determined:	C	55.90%	H	5.19%	F	17.63%	N	6,48%

b)Trifluoro-methanesulfonate(2,3-difluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (5b)

To a stirred solution of 2.69 g (12.5 mmol) **5a** and 50 ml dichloromethane were added 20.5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **5b** was obtained in 82% yield (3,88 g, 10.3 mmol).

MS-ESI: 230 (M^+, 34),

Elementary analysis:

Calculated:	C	38.00%	H	3.72%	F	25.04%	N	3.69%
Determined:	C	38.04%	H	3.74%	F	25.00%	N	3.67%

c)Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2.3-difluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium; (5c).

A solution of 2.63 g (6,92 mmol) **5b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **5c** was obtained in 89% yield (2.24 g; 6.16 mmol) and crude compound **5c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 216 (M^+, 77),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.17%	H	3.31%	F	26.01%	N	3.83%
Determined:	C	36.21%	H	3.32%	F	26.00%	N	3,81%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2.3-difluoro-benzoyl)-Val-Arg-Ser-Gly-NH_2– triflate salt (5d).

To a stirred solution of 73 mg (0.2 mmol) **5c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-Arg(Pbf)-Ser(OtBu)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 73 mg (0.2 mmol) **5c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(5d)** in 39,5 % yield - 19,6 mg (0.0256 mmol).

MS-ESI: 616 (M^+, 100)

e) Synthesis of
(2.3-Difluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoyl)-Val-Arg-Ser-Gly-NH_2 (5e).
To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (319 MBq, 35µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **5d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **5e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 6

a) 4-Dimethylamino-2.6-difluoro-benzoic acid methyl ester (6a)

To a stirred solution of 4,28 g (22.5 mmol) 2.4,6-Trifluoro-benzoic acid methyl ester (Apollo) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 5h at 55°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **6a** was obtained in 74 % yield (3.59 g, 16.7 mmol).

MS-ESI: 216 (M^+ +1, 69).

Elementary analysis:	C	55.81%	H	5.15%	F	17.66%	N	6.51%
Determined:	C	55.89%	H	5.18%	F	17.64%	N	6,49%

b)Trifluoro-methanesulfonate(2.6-difluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (6b)

To a stirred solution of 2.69 g (12.5 mmol) **6a** and 50 ml dichloromethane were added 20.5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **6b** was obtained in 78% yield (3.70 g, 9,75 mmol).

MS-ESI: 230 (M^+ , 55),

Elementary analysis:

Calculated:	C	38.00%	H	3.72%	F	25.04%	N	3.69%
Determined:	C	38.05%	H	3.73%	F	25.01%	N	3.68%

c)Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2.6-difluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium; (6c).

A solution of 2.63 g (6,92 mmol) **6b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **6c** was obtained in 92% yield (2.38 g; 6.37 mmol) and crude compound **6c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 216 (M^+ , 70),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.17%	H	3.31%	F	26.01%	N	3.83%
Determined:	C	36.20%	H	3.33%	F	25.99%	N	3,82%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2.6-difluoro-benzoyl)-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2– triflate salt (6d).

To a stirred solution of 73 mg (0.2 mmol) **6c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 73 mg

(0.2 mmol) **6c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml dwastilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(6d)** in 19,6 % yield - 9,75 mg (0.0127 mmol).
MS-ESI: 616 (M^+, 100)

e) Synthesis of (2.6-Difluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoyl)-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2 (6e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (320 MBq, 37µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **6d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **6e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 7

a) 2-Bromo-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (7a)

To a stirred solution of 5,24 g (22.5 mmol) 2-Bromo-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (Rarechemicals) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 11h at 70°C in an autoclave and was concentrated with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane,

washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **7a** was obtained in 70 % yield (4,08 g, 15.8 mmol).

MS-ESI: 258/560 (M^+ +1, 88/83).

Elementary analysis:	C	46.53%	H	4.69%	N	5.43%
Determined:	C	46,60%	H	4.71%	N	5.42%

b) Trifluoro-methanesulfonate(3-bromo-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (7b)

To a stirred solution of 2,69 g (12,5 mmol) **7a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **7b** was obtained in 69% yield (3,66 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 273/275 (M^+ +1, 78/72),

Elementary analysis:

Calculated:	C	34.14%	H	3.58%	F	13.50%	N	3.32%
Determined:	C	34.17%	H	3.59%	F	13.47%	N	3.31%

c) Trifluoro-methanesulfonate(3-bromo-4-carboxy-phenyl)-trimethyl-ammonium; (7c).

A solution of 2,92 g (6,92 mmol) **7b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **7c** was obtained in 87% yield (2,46 g; 6.02 mmol) and crude compound **7c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 258/260 (M^+ , 64/59),

Elementary analysis:

Calculated:	C	32.37%	H	3.21%	F	13.96%	N	3.43%
Determined:	C	32.41%	H	3,22%	F	13.94%	N	3,42%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-bromo-benzoyl)-Gly-Phe-Ile-Gly-NH_2–triflate salt (7d).

To a stirred solution of 81.6 mg (0.2 mmol) **7c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Gly-Phe-Ile-Gly-NH2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 81.6 mg (0.2 mmol) **7c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(7d)** in 24,6 % yield - 12,5 mg (0,016 mmol).

MS-ESI: 633/635 (M^+, 100/88)

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Bromo-4-fluoro-benzoyl)-Gly-Phe-Ile-Gly-NH_2 (7e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (336 MBq, 35µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **7d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 12 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B:

MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **7e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 8

a) 4-Dimethylamino-2-nitro-benzoic acid methyl ester (8a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 4-fluoro-2-nitro-benzoic acid methyl ester (J. Fluorine Chem.; 63; 1-2; (1993); 25-30) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 7h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **8a** was obtained in 61 % yield (3,08 g, 13,7 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 71).

Elementary analysis:	C	53.57%	H	5.39%	N	12.49%
Determined:	C	53.60%	H	5.40%	N	12,47%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-3-nitro-phenyl)-trimethylammonium (8b)

To a stirred solution of 2,80 g (12,5 mmol) **8a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **8b** was obtained in 45% yield (2,18 g, 5,63 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 89),
Elementary analysis:

Calculated:	C	37.12%	H	3.89%	F	14.68%	N	7.21%
Determined:	C	37.15%	H	3.90%	F	14.67%	N	7.19%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-3-nitro-phenyl)-trimethyl-ammonium (8c).

A solution of 2.68 g (6,92 mmol) **8b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 96% yield (2,48 g; 6.64 mmol) and crude compound **8c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 225 (M^+ , 66),
Elementary analysis:

Calculated:	C	35.30%	H	3.50%	F	15.23%	N	7.48%
Determined:	C	35.31%	H	3,50%	F	15.23%	N	7,47%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-nitro-benzoyl)-Ser-Thr-Val-Gly-NH_2–triflate salt (8d).

To a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **8c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Ser(Ot-Bu)-Thr(OtBu)-Val-Gly-NH2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **8c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS

with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(8d)** in 35% yield (16,3 mg, 0,0228 mmol).

MS-ESI: 569 (M^+, 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Nitro-4-fluoro-benzoyl)-Ser-Thr-Val-Gly-NH_2 (8e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (376 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **8d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **8e** was confirmed by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 9

a) 2-Cyano-4-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (9a)

To a stirred solution of 4,03 g (22.5 mmol) 2-Cyano-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (J. Med. Chem., 35; 24; (1992); 4613-4627) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 9h at 60°C in an autoclave and was concentrated with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **9a** was obtained in 85% yield (3,90 g, 19.1 mmol).

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 81).

Elementary analysis:	C	64.69%	H	5.92%	N	13.72%
Determined:	C	64.72%	H	5.95%	N	13,70%

b) Trifluoro-methanesulfonate(3-cyano-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethylammonium; (9b)

To a stirred solution of 2,55 g (12,5 mmol) **9a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **9b** was obtained in 78% yield (3,59 g, 9,75 mmol).

MS-ESI: 219 (M^+ +1, 79),

Elementary analysis:

Calculated:	C	42.39%	H	4.10%	F	15.47%	N	7.61%
Determined:	C	42.41%	H	4.11%	F	15.42%	N	7.60%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-3-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium; (9c).

A solution of 2,55 g (6,92 mmol) **9b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 86% yield (2,10 g; 5.95 mmol) and crude compound **9c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 205 (M^+ , 76),

Elementary analysis:

Calculated:	C	40.68%	H	3.70%	F	16.09%	N	7.91%
Determined:	C	40.69%	H	3,71%	F	16.07%	N	7,90%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-cyano-benzoyl)-Arg-Val-Gly-Phe-NH_2– triflate salt (9d).

To a stirred solution of 71.0 mg (0.2 mmol) **9c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Arg(Pbf)-Val-Gly-Phe-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 71.0 mg (0.2 mmol) **9c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(9d)** obtained in 38% yield (20.0 mg, 0.0247 mmol).

MS-ESI: 665 (M^+, 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Cyano-4-fluoro-benzoyl)-Arg-Val-Gly-Phe-NH_2 (9e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (309 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **9d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **9e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 10

a) 4-Dimethylamino-3-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (10a)

To a stirred solution of 5,23 g (22.5 mmol) 4-Fluoro-3-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 7h at 60°C in an autoclave and was concentrated with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **10a** was obtained in 56 % yield (3,24 g, 12,6 mmol).

MS-ESI: 258 (M^+ +1, 81).

Elementary analysis:	C	51.35%	H	5.88%	N	5.44%
Determined:	C	51.37%	H	5.90%	N	5.42%

b) Trifluoro-methanesulfonate(2-methanesulfonyl-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium, (10b)

To a stirred solution of 3,22 g (12,5 mmol) **10a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **10b** was obtained in 58% yield (3,05 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 272 (M^+ , 88),

Elementary analysis:

Calculated:	C	37.05%	H	4.31%	F	13.52%	N	3.32%
Determined:	C	37.09%	H	4.33%	F	13.50%	N	3.31%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-methanesulfonyl-phenyl)-trimethylammonium; (10c).

A solution of 2,91 g (6,92 mmol) **10b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 96% yield (2,70 g; 6.64 mmol) and crude compound **10c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 258 (M^+ , 93),
Elementary analysis:

Calculated:	C	35.38%	H	3.96%	F	13.99%	N	3.44%
Determined:	C	35.39%	H	3,96%	F	13.97%	N	3,44%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-methanesulfonyl-benzoyl)-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2– triflate salt (10d).

To a stirred solution of 81.0 mg (0.2 mmol) **10c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 81.0 mg (0.2 mmol) **10c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml dwastilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(10d)** in 33 % yield - 17,7 mg (0.021 mmol).

MS-ESI: 675 (M^+, 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(3-Methanesulfonyl-4-fluoro-benzoyl)-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2 (10e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (399 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **10d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **10e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 11

a) 4-Dimethylamino-3-nitro-benzoic acid methyl ester (11a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 4-Fluoro-3-nitro-benzoic acid methyl ester (Bioorg. Med. Chem.; 6; 8; 1998; 1185 - 1208) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **11a** was obtained in 69 % yield (3,48 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 74).

Elementary analysis:	C	53.57%	H	5.39%	N	12.49%
Determined:	C	53.62%	H	5.42%	N	12,46%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-2-nitro-phenyl)-trimethylammonium (11b)

To a stirred solution of 2,80 g (12,5 mmol) **11a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **11b** was obtained in 71% yield (3,44 g, 8,88 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 82),
Elementary analysis:

Calculated:	C	37.12%	H	3.89%	F	14.68%	N	7.21%
Determined:	C	37.14%	H	3.91%	F	14.67%	N	7.20%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-nitro-phenyl)-trimethyl-ammonium (11c).

A solution of 2.68 g (6,92 mmol) **11b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 93% yield (2,41 g; 6.44 mmol) and crude compound **11c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 225 (M^+ , 66),
Elementary analysis:

Calculated:	C	35.30%	H	3.50%	F	15.23%	N	7.48%
Determined:	C	35.32%	H	3,51%	F	15.21%	N	7,46%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-nitro-benzoyl)-Thr-Val-Phe-Leu-NH_2– triflate salt (11d).

To a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **11c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2

mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Thr(OtBu)-Val-Phe-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **11c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(11d)** in 56% yield (30.1mg, 0.0364 mmol).

MS-ESI: 686 (M^+, 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(3-Nitro-4-fluoro-benzoyl)- Thr-Val-Phe-Leu-NH_2 (11e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (344 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **11d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 65°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **11e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 12

a) 4-Dimethylamino-3-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (12a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **12a** was obtained in 72 % yield (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 100).

Elementary analysis:	C	53.44%	H	4.89%	F	23.05%	N	5.67%
Determined:	C	53.48%	H	4.90%	F	23.03%	N	5.65%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-2-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (12b)

To a stirred solution of 3.09 g (12.5 mmol) **12a** and 50 ml dichloromethane were added 20.5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **12b** was obtained in 69% yield (3.55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+, 67),

Elementary analysis:

Calculated:	C	37.96%	H	3.68%	F	27.71%	N	3.41%
Determined:	C	38.00%	H	3.62%	F	27.68%	N	3.40%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (12c).

A solution of 2.84 g (6,92 mmol) **12b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 89% yield (2.45 g; 6.16 mmol) and crude compound **12c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 248 (M^+, 100),
Elementary analysis:

Calculated:	C	36.28%	H	3.30%	F	28.69%	N	3.53%
Determined:	C	36.29%	H	3.31%	F	28.67%	N	3.51%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2– triflate salt (12d).

To a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **12c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **12c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(12d)** in 21.5 % yield - 10.9 mg (0.014 mmol).
MS-ESI: 636 (M^+, 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(3-Trifluormethyl-4-fluoro-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (12e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (356 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. The step was repeated again. A solution of **12d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 18 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **12e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 13

a) 4-Dimethylamino-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (13a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 4-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **13a** was obtained in 72 % yield (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 78).

Elementary analysis:	C	53.44%	H	4.89%	F	23.05%	N	5.67%
Determined:	C	53.46%	H	4.91%	F	23,04%	N	5.64%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-3-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (13b)

To a stirred solution of 3,09 g (12,5 mmol) **13a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed

for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **13b** was obtained in 69% yield (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+ , 87),
Elementary analysis:

Calculated:	C	37.96%	H	3.68%	F	27.71%	N	3.41%
Determined:	C	38.01%	H	3.63%	F	27.69%	N	3.41%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-3-trifluoromethyl-phenyl)-trimethylammonium (13c).

A solution of 2,84 g (6,92 mmol) **13b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 89% yield (2,45 g; 6.16 mmol) and crude compound **13c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 248 (M^+ , 59),
Elementary analysis:

Calculated:	C	36.28%	H	3.30%	F	28.69%	N	3.53%
Determined:	C	36.30%	H	3,32%	F	28.67%	N	3,52%

d) Synthesis of (4-Trimethylammonium-2-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2– triflate salt (13d)

To a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **13c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of

79,4 mg (0.2 mmol) **13c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(13d)**.
MS-ESI: 640 (M^+, 100)

e) Synthesis of ([^{18}F]-4-Fluoro-2-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 (13e)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (321 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **13d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 75°C for 20 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **13e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 14

a) 4-Fluoro-3-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (14a).

To a stirred suspension of 21,2g (96,9 mmol) 4-Fluoro-3-trifluoromethoxy-benzoic acid (JRD-Fluoro) and 161 ml methanol were added 30.4 g (387,6 mmol) acetyl chloride drop wisely at 0°C. The reaction mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was diluted with dichloromethane, washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The residue was

purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product **14a** was obtained in 75% yield (17.3 g; 72.7 mmol)

MS-ESI: 239 (M^+ +1, 66),

Elementary analysis:

Calculated:	C	45.39%	H	2.54%	F	31.91%
Determined:	C	45.41%	H	2,52%	F	31.89%

b) 4-Dimethylamino-3-trifluoromethoxy-benzoic acid methyl ester (14b)

To a stirred solution of 5.36 g (22.5 mmol) **14a** and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **14b** was obtained in 69 % yield (4,09 g, 15.5 mmol).

MS-ESI: 264 (M^+ +1, 100).

Elementary analysis:	C	50.20%	H	4.60%	F	21.65%	N	5.32%
Determined:	C	50.22%	H	4.61%	F	21,64%	N	5.31%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-methoxycarbonyl-2-trifluoromethoxy-phenyl)-trimethyl-ammonium (14c)

To a stirred solution of 3,29 g (12,5 mmol) **14b** and 50 ml dichloroethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **14c** was obtained in 57% yield (3,06 g, 7,13 mmol).

MS-ESI: 278 (M^+, 82),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.54%	H	3.54%	F	26.68%	N	3.28%
Determined:	C	36.56%	H	3.56%	F	27.67%	N	3.26%

d) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-trifluoromethoxy-phenyl)-trimethylammonium (14d).

A solution of 2,95g (6,92 mmol) **14c**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 94% yield (2,68 g; 6.50 mmol) and crude compound **14d** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 264 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	34.87%	H	3.17%	F	27.58%	N	3.39%
Determined:	C	34.89%	H	3,19%	F	27.56%	N	3,38%

e) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-trifluormethoxy-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2–triflate salt (14e)

To a stirred solution of 82.6 mg (0.2 mmol) **14d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 82.6 mg (0.2 mmol) **14d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was

liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(14e)** in 28 % yield - 14,6 mg (0.0182 mmol).
MS-ESI: 653 (M^+, 100)

f) Synthesis of
([^{18}F]-4-Fluoro-3-trifluormethoxy-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (14f)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (321 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **14e** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 65°C for 10 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **14f** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 15

a) 5-Dimethylamino-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (15a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 5-Fluoro-2-trifluoromethyl-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **15a** was obtained in 72 % yield (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 100).

Elementary analysis:	C	53.44%	H	4.89%	F	23.05%	N	5.67%
Determined:	C	53.45%	H	4.90%	F	23,05%	N	5.65%

b) Trifluoro-methanesulfonate(3-methoxycarbonyl-4-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (15b)

To a stirred solution of 3,09 g (12,5 mmol) **15a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **15b** was obtained in 69% yield (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+, 100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	37.96%	H	3.68%	F	27.71%	N	3.41%
Determined:	C	38.00%	H	3.69%	F	27.68%	N	3.40%

c) Trifluoro-methanesulfonate(3-carboxy-4-trifluoromethyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (15c).

A solution of 2,84 g (6,92 mmol) **15b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 89% yield (2,45 g; 6.16 mmol) and crude compound **15c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 248 (M^+, 45),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.28%	H	3.30%	F	28.69%	N	3.53%
Determined:	C	36.31%	H	3,31%	F	28.68%	N	3,51%

d) Synthesis of (5-Trimethylammonium-2-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2– triflate salt (15d)

To a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **15c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Trp(N-Boc)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **15c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(15d)** in 26 % yield - 13,9 mg (0.017 mmol).
MS-ESI: 675 (M^+, 100)

e) Synthesis of ([^{18}F]-5-Fluoro-2-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2 (15e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (316MBq, 33µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **15d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 75°C for 18 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **15e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 16

a) 2-Bromo-5-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (16a)

To a stirred solution of 5,24 g (22.5 mmol) 2-Bromo-5-fluoro-benzoic acid methyl ester (Rarechemicals) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 11h at 70°C in an autoclave and was concentrated with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **16a** was obtained in 70 % yield (4,08 g, 15.8 mmol).

MS-ESI: 258/560 (M^+ +1, 90/81).

Elementary analysis:	C	46.53%	H	4.69%	N	5.43%
Determined:	C	46,59%	H	4.72%	N	5.41%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-bromo-3-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethylammonium (16b)

To a stirred solution of 2,69 g (12,5 mmol) **16a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **16b** was obtained in 79% yield (4,17 g, 9,88 mmol).

MS-ESI: 272/274 (M^+ , 89/80),

Elementary analysis:

Calculated:	C	34.14%	H	3.58%	F	13.50%	N	3.32%
Determined:	C	34.16%	H	3.60%	F	13.48%	N	3.30%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-bromo-3-carboxy-phenyl)-trimethyl-ammonium (16c).

A solution of 2,92 g (6,92 mmol) **16b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **16c** was obtained in 87% yield (2,46 g; 6.02 mmol) and crude compound **16c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 258/260 (M^+ , 78/69),
Elementary analysis:

Calculated:	C	32.37%	H	3.21%	F	13.96%	N	3.43%
Determined:	C	32.40%	H	3,22%	F	13.95%	N	3,41%

d) Synthesis of (5-Trimethylammonium-2-bromo-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2– triflate salt (16d).

To a stirred solution of 81.4 mg (0.2 mmol) **16c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 81.4 mg (0.2 mmol) **16c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(16d)** in 52% yield (27,2 mg, 0,0338 mmol).

MS-ESI: 655/657 (M^+, 100/82)

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Bromo-5-fluoro-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (16e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (334 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **16d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 20 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **16e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 17

a) 5-Dimethylamino-2-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (17a)

To a stirred solution of 5,23 g (22.5 mmol) 5-Fluoro-2-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 7h at 60°C in an autoclave and was concentrated with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **17a** was obtained in 56 % yield (3,24 g, 12,6 mmol).

MS-ESI: 257 (M^+ +1, 75).

Elementary analysis:	C	51.35%	H	5.88%	N	5.44%
Determined:	C	51.37%	H	5.88%	N	5,42%

b) Trifluoro-methanesulfonate(4-methanesulfonyl-3-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (17b).

To a stirred solution of 3,22 g (12,5 mmol) **17a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **17b** was obtained in 58% yield (3,05 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 272 (M^+ , 69),
Elementary analysis:

Calculated:	C	37.05%	H	4.31%	F	13.52%	N	3.32%
Determined:	C	37.07%	H	4.33%	F	13.48%	N	3.31%

c) Trifluoro-methanesulfonate(3-carboxy-4-methanesulfonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium; (17c).

A solution of 2,91 g (6,92 mmol) **17b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 96% yield (2,70 g; 6.64 mmol) and crude compound **17c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 258 (M^+ +1, 69),
Elementary analysis:

Calculated:	C	35.38%	H	3.96%	F	13.99%	N	3.44%
Determined:	C	35.40%	H	3,97%	F	13.96%	N	3,43%

d) Synthesis of (5-Trimethylammonium-2-methanesulfonyl-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2– triflate salt (17d).

To a stirred solution of 81.0 mg (0.2 mmol) **17c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-

Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 81.0 mg (0.2 mmol) **17c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(17d)** in 33% yield (17,2 g, 0.0214 mmol).

MS-ESI: 656 (M^+ , 100)

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Methanesulfonyl-5-fluoro-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (17e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (366 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **17d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 70°C for 18 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **17e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 18

a) 2-Chloro-5-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (18a)

To a stirred solution of 4,00g (20,6 mmol) 2-Chloro-5-fluoro-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60 ml dimethylsulphoxid were added 2,03 g (24,7 mmol) dimethylamine hydrochloride and 5,97 g (43,2 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred over night and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **18a** was obtained in 99% yield (4,46 g, 20,9 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 213 / 215 (M^+ +1, 78 / 53).

Elementary analysis:

Calculated:	C	56.21%	H	5.66%	N	6.56%
Determined:	C	56.29%	H	5,68%	N	6.55%

b) Synthesis of (4-chloro-3-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (18b)

To a stirred solution of 4.49 g (21.0 mmol) **18a** and 75 ml dichloromethane were added 34,5 g (21.0 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred for 2 days at room temperature. 17 g (10 mmol) methyltriflate (Aldrich)were added and the reaction mixture was stirred at 40°C for 20 h. The reaction mixture was cooled to 20 °C and diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted and the solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **18b** was obtained in 86% yield (6,78 g, 18,1 mmol).

MS-ESI: 227/229 (M^+ , 78/21),

Elementary analysis:

Calculated:	C	38.15%	H	4.00%	F	15.09%	N	3.71%
Determined:	C	38.17%	H	4.03%	F	15.05%	N	3.70%

c) Synthesis of (3-carboxy-4-chloro-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (18c).

A solution of 0.5 g (1,32 mmol) **18b**, 12 ml dest. water and 12 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **18c** was obtained in 98% yield (471 mg, 1,3 mmol) and crude compound **18c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 214 / 216 (M^+, 89 / 51),

Elementary analysis:

Calculated:	C	36.32%	H	3.60%	F	15.67%	N	3.85%
Determined:	C	36.37%	H	3,63%	F	15.61%	N	3,83%

d) Synthesis of (5-Trimethylammonium-2-chloro-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2– triflate salt (18d).

To a stirred solution of 73.0 mg (0.2 mmol) **18c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 73.0 mg (0.2 mmol) **18c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(18d)** in 31 % yield - 15,3 mg (0.020 mmol).

MS-ESI: 611/613 (M^+ +1, 100/41).

e) Synthesis of [^{18}F]-(5-Fluoro-2-chloro-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (18e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (384 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **18d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 80°C for 20 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **18e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example19

a) 5-Dimethylamino-2-nitro-benzoic acid methyl ester (19a)

To a stirred solution of 4,48 g (22.5 mmol) 5-Fluoro-5-nitro-benzoic acid methyl ester (Rarechem) and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 8h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **19a** was obtained in 69 % yield (3,49 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 52).

Elementary analysis:	C	53.57%	H	5.39%	N	12.49%
Determined:	C	53.61%	H	5.40%	N	12,47%

b) Trifluoro-methanesulfonate(3-methoxycarbonyl-4-nitro-phenyl)-trimethylammonium (19b)

To a stirred solution of 2,80 g (12,5 mmol) **19a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **19b** was obtained in 71% yield (3,44 g, 8,88 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 69),
Elementary analysis:

Calculated:	C	37.12%	H	3.89%	F	14.68%	N	7.21%
Determined:	C	37.14%	H	3.91%	F	14.66%	N	7.20%

c) Trifluoro-methanesulfonate(3-carboxy-4-nitro-phenyl)-trimethyl-ammonium (19c).

A solution of 2,46 g (6,92 mmol) **19b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 93% yield (2,41 g; 6.44 mmol) and crude compound **19c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 225 (M^+ , 96),
Elementary analysis:

Calculated:	C	35.30%	H	3.50%	F	15.23%	N	7.48%
Determined:	C	35.34%	H	3,52%	F	15.23%	N	7,47%

d) Synthesis of (2-Nitro-5-trimethylammonium-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 – triflate salt (19d).

To a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **19c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with

dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 75,0 mg (0.2 mmol) **19c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent **19d** was obtained in 42% yield (20,8 mg, 0.0273 mmol).

MS-ESI: 614 (M^+ , 100).

e) Synthesis of
[^{18}F]-(5-Fluoro-2-nitro-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (19e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (311 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **19d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 70°C for 12 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **19e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 20

a) 2-Chloro-4-dimethylamino-5-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (20a)

To a stirred solution of 6,00 g (22.5 mmol) 2-Chloro-4-fluoro-5-methanesulfonyl-benzoic acid methyl ester (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) and 60.0 ml

dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 15h at 65°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **20a** was obtained in 59 % yield (3,87 g, 13,3 mmol).

MS-ESI: 292/294 (M^+ +1, 69/23).

Elementary analysis:	C	45.29%	H	4.84%	N	4.80%
Determined:	C	45.31%	H	4.86%	N	4,78%

b) Trifluoro-methanesulfonate(5-chloro-2-methanesulfonyl-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (20b)

To a stirred solution of 3,65 g (12,5 mmol) **20a** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **20b** was obtained in 58% yield (3,31 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 307 (M^+ , 100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	34.25%	H	3.76%	F	12.50%	N	3.07%
Determined:	C	34.24%	H	3.80%	F	12.47%	N	3.06%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-5-chloro-2-methanesulfonyl-phenyl)-trimethylammonium (20c).

A solution of 3,16 g (6,92 mmol) **20b**, 60 ml dest. water and 60 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed

extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 83% yield (2,53 g; 5.74 mmol) and crude compound **20c** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 293 (M^+ , 48),

Elementary analysis:

Calculated:	C	32.62%	H	3.42%	F	12.90%	N	3.17%
Determined:	C	32.64%	H	3,44%	F	12.89%	N	3,16%

d) Synthesis of (2-Chloro-5-methanesulfonyl-4-trimethylammonium-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2– triflate salt (20d).

To a stirred solution of 88,4 mg (0.2 mmol) **20c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 88,4 mg (0.2 mmol) **20c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound **20d** was obtained in 43% yield (23,2 mg, 280 mmol).

MS-ESI: 681/683 (M^+ , 100).

e) Synthesis of [^{18}F]-(2-Chloro-4-fluoro-5-methanesulfonyl-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (20e).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (322 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **20d** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **20e** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 21

a) Synthesis of 2-Cyano-5-fluoro-benzoic acid methyl ester (21a).

To a stirred suspension of 16,0 g (96,9 mmol) 2-Cyano-5-fluoro-benzoic acid (Apollo) and 161 ml methanol were added 30.4 g (387,6 mmol) acetyl chloride drop wisely at 0°C. The reaction mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was diluted with dichloromethane, washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product **21a** was obtained in 86.0 % yield (14,9 g; 83.3 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1,100),

Elementary analysis:

Calculated:	C	60.34%	H	3.38%	F	10.60%	N	7.82%
Determined:	C	60.41%	H	3,39%	F	10.58%	N	7,79%

b) Synthesis of 2-Cyano-5-dimethylamino-benzoic acid methyl ester (21b).

To a stirred solution of 4.03 g (22,5 mmol) **21a** and 60.0 ml dimethylsulphoxid were added 2.23 g (27.0 mmol) dimethylamine hydrochloride and 6.54 g (47.3 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 15h at 65°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted

with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **21b** was obtained in 89.0 % yield (4.09 g, 20.0 mmol).

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 100),
Elementary analysis:

Calculated:	C	64.69%	H	5.92%	N	13.72%
Determined:	C	64.75%	H	5,94%	N	13.68%

c) Trifluoro-methanesulfonate(4-cyano-3-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethylammonium (21c).

To a stirred solution of 2.55 g (12.5 mmol) **21b** and 50 ml dichloromethane were added 20,5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **21c** was obtained in 88% yield (4,05 g, 11.0 mmol).

MS-ESI: 219 (M^+ , 71),
Elementary analysis:

Calculated:	C	42.39%	H	4.10%	F	15.47%	N	7.61%
Determined:	C	42.41%	H	4.13%	F	15.45%	N	7.60%

d) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate(3-carboxy-4-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium (21d).

A solution of 4,01 g (10.9 mmol) **21c**, 95 ml dest. water and 95 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **21d**

was obtained in 96% yield (3,70 g, 10,5 mmol) and crude compound **21d** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 205 (M^+ , 76),

Elementary analysis:

Calculated:	C	40.68%	H	3.70%	F	16.09%	N	7.91%
Determined:	C	40.70%	H	3,72%	F	16.07%	N	7,90%

e) Synthesis of peptide(5-Trimethylammonium-2-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 – triflate salt (21e).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **21d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **21d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound **21e** was obtained in 38% yield (18,6 mg, 0.0247 mmol).

MS-ESI: 603 (M^+ , 100),

f) Synthesis of [^{18}F]-(5-Fluoro-2-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (21f).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (345 MBq, 35µl) was added.

The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **21e** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **21f** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 22

a) Synthesis of 2-Chloro-4,5-difluoro-benzoic acid methyl ester (22a).

To a stirred suspension of 5,0 g (26 mmol) 2-Chloro-4,5-difluoro-benzoic acid (Apollo) and 50 ml methanol were added 7,41 ml (104 mmol) acetyl chloride drop wisely at 0°C. The reaction mixture was stirred over night, filtered and concentrated. The residue was diluted with dichloromethane, washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product **22a** was obtained in 84% yield (4,51 g, 21.8 mmol).

MS-ESI: 207 / 209 (M^+ +1, 64 / 22).
Elementary analysis:

Calculated:	C	46.51%	H	2.44%	F	18.39%
Determined:	C	46.59%	H	2.46%	F	18.35%

b) 2-Chloro-4-dimethylamino-5-fluoro-benzoic acid methyl ester (22b).

To a stirred solution of 23.1 g (112 mmol) **22a** and 231 ml dimethylsulphoxid were added 10.0 g (123 mmol) dimethylamine hydrochloride and 32.4 g (234 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred for 24h at 60°C in an autoclave and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The

oily crude was purified by column chromatography and the desired product **22b** was obtained in 89,5% yield (23.1 g 100 mmol).

MS-ESI: 232 / 234 (M^+ +1, 55 / 18).

Elementary analysis:

Calculated:	C	51.85%	H	4.79%	F	8.20%	N	6.05%
Determined:	C	51.89%	H	4,81%	F	8,18%	N	6,03%

c) Trifluoro-methanesulfonate(5-chloro-2-fluoro-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium (22c).

To a stirred solution of 7.06 g (30.5 mmol) **22b** and 100 ml dichloroethane were added 50 g (305 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was stirred for 24 hours at 90°C and then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **22c** was obtained in 91.1% yield (11.0 g; 27.8 mmol).

MS-ESI: 246 / 248 (M^+, 100 / 32).

Calculated:	C	36.42%	H	3.57%	F	19.20%	N	3.54%
Determined:	C	36,46%	H	3.58%	F	19.18%	N	3.51%

d) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-5-chloro-2-fluoro-phenyl)-trimethyl-ammonium (22d).

A solution of 2.0 g (5.05 mmol) **22c**, 45 ml dest. water and 45 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude product **22d** was obtained and crude compound **22d** was used for the next step without purification. The desired crude compound **22d** was obtained in 76% yield (1,46 g, 3,84 mmol).

MS-ESI: 232 / 234 (M^+, 68 / 21).

Calculated:	C	34.61%	H	3.17%	F	19.91%	N	3.67%

Determined: C 34,66% H 3.19% F 19.94% N 3.66%

e) Synthesis of peptide(4-Trimethylammonium-2-chloro-5-fluoro-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2– triflate salt (22e).

To a stirred solution of 76 mg (0.2 mmol) **22d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid were added 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 76 mg (0.2 mmol) **22d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain **22e** in 37% yield (18.6 mg, 0,0241 mmol).

MS-ESI: 620/622 (M^+ ,100/34).

f) Synthesis of [^{18}F]-(4-Trimethylammonium-2-chloro-5-fluoro-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (22f).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (319 MBq, 33µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **22e** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 90°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient:

5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **22f** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 23

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Gly-Tyr-ßAla-Val-NH_2 , (23a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Gly-Tyr(OtBu)-ßAla-Val-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **23a** in 40% yield (19,8 mg (0.0176 mmol)).

MS-ESI: 609 (M^+, 67).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Gly-Tyr-ßAla-Val-NH_2 , (23b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (356 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **23a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min

(Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **23b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 24

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Ava-His(π-Me)-Sta-Leu-NH_2– triflate salt, (24a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Ava-His(π-Me)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **24a** in 38% yield (21.6 mg (0.023 mmol)).

MS-ESI: 727 (M^+, 77).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Ava-His(π-Me)-Sta-Leu-NH_2 , (24b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (377 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **24a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at

50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **24b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 25

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-N-MeGly-His(π-Me)-Sta-Leu-NH_2– triflate salt, (25a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-N-MeGly-His(Tr)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **25a** in 29% yield (16,0 mg (0.0189 mmol)).

MS-ESI: 698 (M^+, 75).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-N-MeGly-His(π-Me)-Sta-Leu-NH_2, (25b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (382 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen.

Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **25a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **25b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 26

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2–triflate salt, (26a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **26a** in 47% yield (20.3 mg, 0.0305 mmol).
(19,5 mg (0.026 mmol)).
MS-ESI: 603 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2, (26b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (344 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **26a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **26b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 27

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(Π-Me)-Gly-NH_2 triflate salt, (27a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-His(Π-Me)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **27a** in 33% yield (16,0 mg (0.0215 mmol)).

MS-ESI: 597 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2, (27b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (367 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 27a (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min the crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product 27b was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC (Fig. 5; HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard).

Example 28

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Leu-NH_2 triflate salt, (28a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-His(π-Me)-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS

with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **28a** in 57% yield (29,8 mg (0.037 mmol)).
MS-ESI: 654 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Leu-NH_2, (28b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (356 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **28a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **28b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 29

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 triflate salt, (29a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was

separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **29a** in 46% yield (22,2 mg (0.0299 mmol)).

MS-ESI: 593 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-(4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2, (29b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (333 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **29a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **29b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 30

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2-triflate salt, (30a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Trp(Boc)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a

mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **30a** in 41% yield (20,8 mg (0.021 mmol)).
MS-ESI: 632 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2, (30b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (368 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **30a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **30b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 31

Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Tyr-Gly-NH_2 triflate salt, (31a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Tyr(OtBu)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the

mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **31a** in 36% yield (17,7 mg (0.0234 mmol)).
MS-ESI: 609 (M^+, 100).

Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Tyr-Gly-NH_2, (31b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (339 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **31a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **31b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 32

a) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-trifluormethyl-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2– triflate salt (32a).

To a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) **12c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 79.4 mg (0.2 mmol) **12c** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was

added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(32a)** in 59% yield (24,2 mg (0.0384 mmol)).
MS-ESI: 598 (M^+, 88)

b) Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2, (32b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (318 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **32a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **32b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 33

a) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Lys-Gly-NH_2– triflate salt (33a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-Lys(Boc)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed

with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **33a** in 52% yield (24,5 mg (0.0338 mmol)).
MS-ESI: 575 (M^+, 100).

b) Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Lys-Gly-NH_2, (33b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (301 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **33a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **33b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 34

a) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Met-Gly-NH_2– triflate salt (34a).

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-

Val-ßAla-Met-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed peptide resin and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **34a** in 37% yield (17,4 mg (0.024 mmol)).

MS-ESI: 577 (M^+, 100).

b) Synthesis of [^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-Met-Gly-NH_2, (34b).

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (383 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **34a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **34b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 35

a) Synthesis of (3-Cyano-4-fluoro-benzenesulfonyl)-methyl-amino]-acetic acid methyl ester (35a)

To a suspension of 6.90 g (0.05 mol) sarcosin hydrochloride and 19.5 g (0.15 mol) diisopropylethyl amin in 70.0 ml dichloromethane were added 11.5 g (0.055 mol) 3-cyano-4-fluoro-benzenesulfonyl chloride (Aldrich) in 50.0 ml dichloromethane dropwisely at 0°C. The suspension was stirred for 4h. The suspension was poured on 150 ml stirred ice/water mixture. The water phase was separated and extracted twice with dichlormethane. The combined dichloromethane phases were washed twice with diluted hydrogen chloride solution and subsequently with sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **35a** was purified by column chromatography (hexane : ethylacetate). The desired product **35a** was obtained in 58,2% yield (8.32 g ; 29.1 mmol)

MS-ESI: 287 (M^+ +1, 100).

Elementary analysis:	C	46.15%	H	3.87%	F	6.64%	N	9.79%
Determined:	C	46.16%	H	3.88%	F	6.65%	N	9.80%

b) Synthesis of (3-Cyano-4-dimethylamino-benzenesulfonyl)-methyl-amino]-acetic acid methyl ester (35b)

To a stirred solution of 5.72 g (20.0 mmol) **35a** and 60 ml dimethylsulphoxid were added 2.03 g (24,7 mmol) dimethylamine hydrochloride and 5,97 g (43.2 mmol) potassium carbonate. The reaction mixture was stirred over night and was reduced with high vacuum rotation evaporator at 60°C. The residue was diluted with dichloromethane, washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with diluted sodium hydrogen carbonate solution, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude product **35b** was obtained in 95% yield (5.92 g, 19.9 mmol) and was used for the next step without purification.

MS-ESI: 312 (M^+ +1, 100).

Elementary analysis:	C	50.15%	H	5.50%	N	13.50%		
Determined:	C	50.18%	H	5.52%	N	13.48%		

c) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate[2-cyano-4-(methoxycarbonylmethyl-methyl-sulfamoyl)-phenyl]-trimethyl-ammonium (35c)

To a stirred solution of 3.89 g (12.5 mmol) **35b** and 50 ml dichloromethane were added 20.5 g (125 mmol) methyltriflate (Aldrich) drop wisely. The reaction mixture was refluxed for 2 days then cooled to room temperature. Diethylether was added. The desired compound precipitates and the solvent was decanted. The solid was washed extensively (ten times) with large amounts of diethylether. The solid was dried by use of oil pump vacuum and purified by (C-18) RP-column chromatography (acetonitril/water - gradient 1:99 to 80:20). The desired compound **35c** was obtained in 43 % yield (2,55 g, 5,375 mmol).

MS-ESI: 326 (M^+ , 100).

Elementary analysis:	C	37.89%	H	4.24%	F	11.99%	N	8.84%
Determined:	C	37.92%	H	4.26%	F	11.96%	N	8.86%

d) Trifluoro-methanesulfonate[4-(carboxymethyl-methyl-sulfamoyl)-2-cyano-phenyl]-trimethyl-ammonium (35d)

A solution of 2,38g (5,0 mmol) **35c**, 50 ml dest. water and 50 ml trifluoroacetic acid was refluxed for 2 days. The reaction mixture was evaporated, dried by use of oil pump vacuum over night and treated with diethyl ether. The resulting solid was filtered, washed extensively with diethyl ether and dried by oil pump vacuum. The solid crude was obtained in 79% yield (1.82 g; 3,95 mmol) and crude compound **35d** was used for the next step without purification.

MS-ESI: 312 (M^+ , 100).

Elementary analysis:	C	36.44%	H	3.93%	F	12.35%	N	9.11%
Determined:	C	36.47%	H	3.95%	F	12.33%	N	9.10%

e) Synthesis of (4-Trimethylammonium-3-cyano-benzenesulfonyl)-Gly-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2– triflate salt (35e)

To a stirred solution of 82,4 mg (0.2 mmol) **35d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.065 mmol Rink-resin-bound H-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 82

mg (0.2 mmol) **35d** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water : acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent to obtain the desired product **(35e)** in 55% yield – 30.5 mg (0.036 mmol).

MS-ESI: 705 (M^+ , 100).

f) Synthesis of [^{18}F]-(4-Fluoro-3-cyano-benzenesulfonyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2– triflate salt (35f)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (344 MBq, 33µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **35e** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **35f** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 36

a) Synthesis of N-(4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-6-fluoro-dopamin - triflate salt (36a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2

mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was stirred for 20 min and 34 mg (0.2 mmol) symphatomimetic 6-fluorodopamin (J. Fluorine Chem.; 74; 1; 1995; 113-122, CAS Nr. 71144-39-3) was added. The reaction mixture was stirred intensively for 8 h. The reaction mixture was evaporated in vacuum, diluted with dichloromethane : iso-propanol mixture (10:1) and washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by RP column chromatography (water : acetonitril gradient) and the desired product **36a** was obtained in 44 % yield (45 mg, 0.088 mmol).

MS-ESI: 358 (M^+ , 100).

Elementary analysis:	C	47.34%	H	4.17%	F	14.98%	N	8.28%
Determined:	C	47.36%	H	4.19%	F	14.97%	N	8.27%

b) Synthesis of [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-6-fluoro-dopamin - triflate salt (36b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (356 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **36a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **36b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 37

a) Synthesis of N-(4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-didemethyltamoxifen- triflate salt (37a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was stirred for 20 min and 0.2 mmol estrogen

antagonist didemethyltamoxifen (J. Pharm. Sci.; 82; 9; (1993); 927-933, CAS Nr. 80234-20-4) was added. The reaction mixture was stirred intensively for 8 h. The reaction mixture was evaporated in vacuum, diluted with dichloromethane and washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with brine, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by column chromatography and the desired product **37b** was obtained in 56 % yield (76 mg, 0.112 mmol)

MS-ESI: 531 (M^+ , 100).

Elementary analysis:	C	63.61%	H	5.34%	F	8.38%	N	6.18%
Determined:	C	63.64%	H	5.35%	F	8.37%	N	6.17%

b) Synthesis of [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-cyano-benzoyl) didemethyltamoxifen (37b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (337 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **37a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **37b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 38

a) Synthesis of N-(4-Trimethylammonium-3-cyano-benzoyl)-alaphen - triflate salt (38a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was stirred for 20 min and 49 mg (0.2 mmol) alaphen (Pharm.Chem.J.(Engl.Transl.); 9; 3; (1975); p. 158; CAS Nr. 15269-42-8) was added. The reaction mixture was stirred intensively for 8 h. The reaction mixture was evaporated in vacuum, diluted with dichloromethane:isopropanol mixture (10:1) and

washed twice with water. The combined water phases were extracted with dichloromethane. The combined dichloromethane phases were washed with brine, dried with sodium sulphate and concentrated. The oily crude was purified by RP column chromatography and the desired product **38a** was obtained in 64 % yield (77 mg, 0.13 mmol).

MS-ESI: 394 (M^+, 100)

Elementary analysis:	C	53.38%	H	5.84%	F	11.01%	N	8.12%
Determined:	C	53.41%	H	5.85%	F	11.00%	N	8.11%

b) Synthesis of [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-cyano-benzoyl) alaphen (38b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (364 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of **38a** (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product **38b** was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example 39

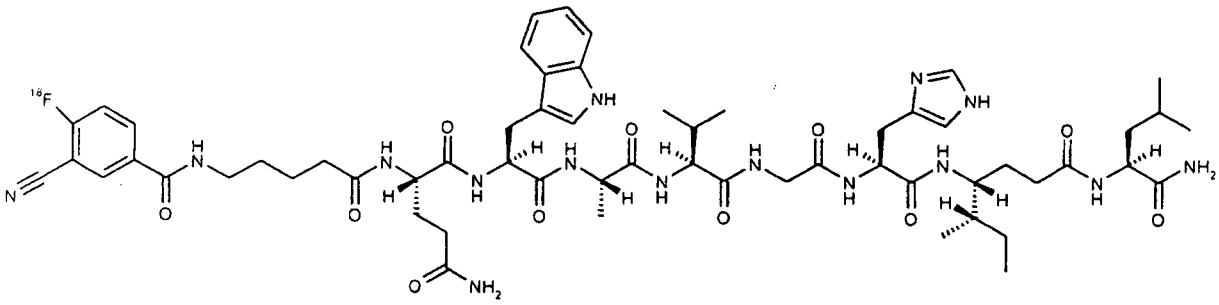
a) Synthesis of 3-Cyano-4-(trimethylammonium)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(4-amino-5-metyl-heptanoic acid)-Leu-NH_2 trifluoracetic acid salt (39a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.025 mmol Rink-resin-bound H-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(4-amino-5-metyl-heptanoic acid)-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane

and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound 39 was obtained in 35% yield (12,2 mg, 0.012 mmol).

MS-ESI: 1237 (M^+, 100),

b) "Synthesis of 3-cyano-4-[18F]fluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(4-amino-5-metyl-heptanoic acid)-Leu-NH_2 (39b)



18F-fluoride (2475MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(4-amino-5-metyl-heptanoic acid)-Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) (which was synthesized by standard solid phase Fmoc-peptide methods described and cited, *e.g.*, in the book: Chan and White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min. The reaction mixture was transferred to a vial containing water (4ml). The reaction vial washed with 150 µl DMSO and this was also transferred to the vial containing water. This solution was transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 30%B for 5 min at 2 ml/min, then 30-70% B in 10 mins at 3 ml/min) and the desired F18 product peak was collected (253MBq,

20.4% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 0% for 2min, then 0%B to 95%B in 7 mins).

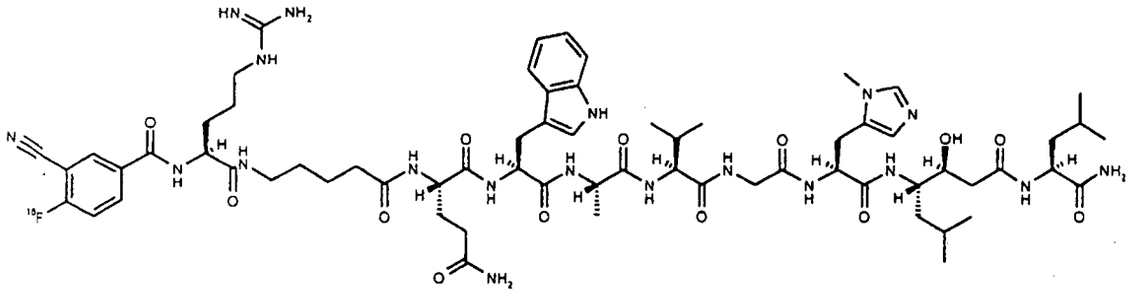
Example 40

a) Synthesis of 3-Cyano-4-(trimethylammonium)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(□Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoracetic acid salt (40a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.025 mmol Rink-resin-bound H-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(□Me)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound 40a was obtained in 28% yield (10,8 mg, 0.007 mmol).

MS-ESI: 1423 (M^+, 100),

b) Synthesis of 3-Cyano-4-[18F]fluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(□Me)-Sta-Leu-NH_2 (40b)



^{18}F-fluoride (2475MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) (which was synthesized by standard solid phase Fmoc-peptide methods described and cited, *e.g.*, in the book: Chan and White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min. The reaction mixture was transferred to a vial containing water (4ml). The reaction vial washed with 150µl DMSO and this was also transferred to the vial containing water. This solution was transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 30%B for 5min at 2ml/min, then 30-70% B in 10 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (144MBq, 11.5% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 0% for 2min, then 0%B to 95%B in 7 mins).

Example 41

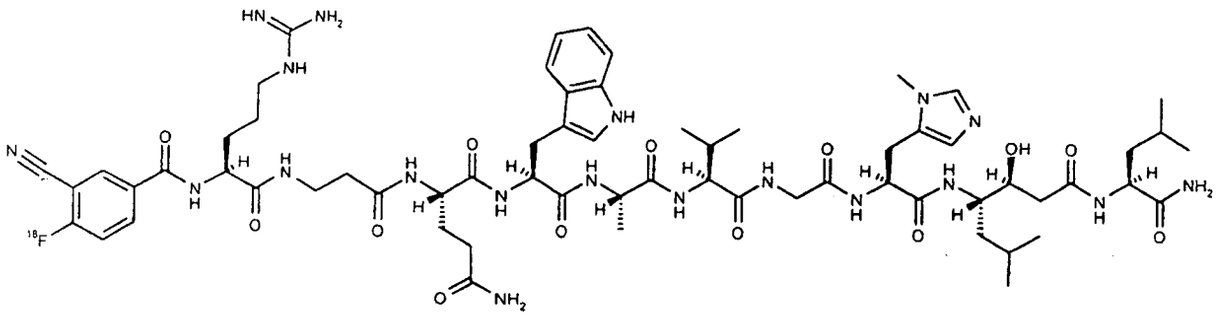
a) Synthesis of 3-Cyano-4-(trimethylammonium)-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoracetic acid salt (41a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.025 mmol Rink-resin-bound H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus,

to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound 41a was obtained in 24% yield (9,0 mg, 0.006 mmol).

MS-ESI: 1394 (M^+ , 100)

b) Synthesis of 3-cyano-4-[18F]fluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (41b)



^{18}F-fluoride (1419MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2 trifluoroacetate salt (2mg) (which was synthesized by standard solid phase Fmoc-peptide methods described and cited , *e.g.*, in the book: Chan and White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 29-34% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (150MBq, 21.1% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard

on an analytical HPLC (Column Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 29%B to 34%B in 20 mins).

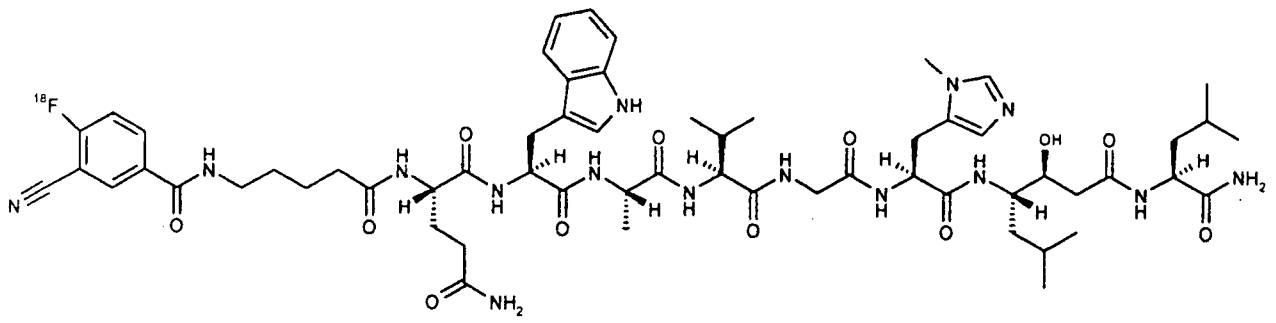
Example 42

a) Synthesis of 3-Cyano-4-(trimethylammonium)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoracetic acid salt (42a)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.025 mmol Rink-resin-bound H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) 2e in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound 42a was obtained in 32% yield (11,1 mg, 0.008 mmol).

MS-ESI: 1267 (M^+, 100)

b) Synthesis of 3-cyano-4-[18F]fluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (42b)



18F-fluoride (869MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu -NH2 trifluoroacetate salt (2mg) (which was synthesized by standard solid phase Fmoc-peptide methods described and cited, *e.g.*, in the book: Chan and White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 34-38% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (184MBq, 37.8% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 34%B to 38%B in 20 mins).

Example 43

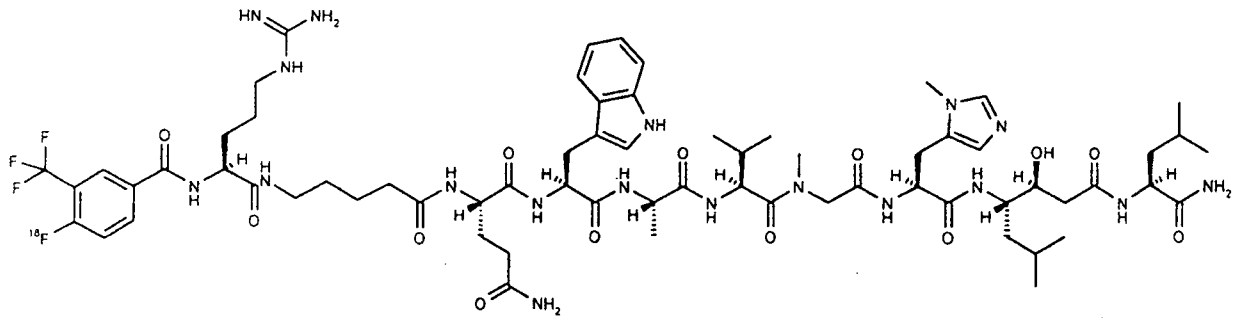
a) Synthesis of 3-Trifluormethyl-4-(trimethylammonium)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (43a)

To a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) 12c in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2 mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to 0.025 mmol Rink-resin-bound H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (loading 0.68 mmol/g) which was prepared by standard protocol. The mixture was shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed with dimethylformamide. The coupling step was repeated. Thus, to a stirred solution of 79,4 mg (0.2 mmol) 12c in 1.5 ml dichloromethane and 0.25 ml dimethylformamid was added 65 mg (0.5 mmol) diisopropylethylamin and 0.031 ml (0.2

mmol) diisopropylcarbodiimid. The solution was added to the washed Rink-resin-bound peptide and the mixture was again shaken intensively for 4h. The mixture was filtered and washed extensively with dimethylformamide and dichloromethane. The resin was treated with a mixture of 0.85 ml trifluoroacetic acid, 0.05 ml distilled water, 0.05 ml phenol, 0.05 ml triisopropylsilane for 3h. The mixture was added in ca. 9 ml ice cold methyl tert-butyl ether. The solid was separated by centrifugation. Water was added to the solid and the supernatant was liophylized. The residue was purified by preparative RP-18 HPLC-MS with a water: acetonitril gradient and 0.1% trifluoro acetic acid as co-solvent. The desired compound 43a was obtained in 29% yield (11,5 mg, 0.0072 mmol).

MS-ESI: 1480 (M^+ , 100)

b) Synthesis of 3-trifluoromethyl-4-[18F]fluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (43b)



18F-fluoride (835MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-trifluoromethyl-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) (which was synthesized by standard solid phase Fmoc-peptide methods described and cited, *e.g.*, in the book: Chan and White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min the reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 20% for 2min, then 20-60% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (78MBq, 29.0% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE C18,

50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins).

Example 44

a) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate[4-(1-benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]quinolin-4-ylcarbamoyl)-2-trifluoromethyl-phenyl]-trimethyl-ammonium (44a)

To a suspension 30 mg (1.3 mmol) sodium hydride in 2 ml dry THF 275 mg (1 mmol) 1-Benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]quinolin-4-ylamine (J. Med. Chem. 2004, 47, 1413) in 1 ml dry THF were added drop wisely. The solution was stirred for 30 min at room temperature. A solution of 794 mg (2 mmol) 12c, 650 mg (5 mmol) diisopropylethylamin and 0. 31 ml (2.0 mmol) diisopropylcarbodiimid which was strirred in 8 ml DMF was added. The reaction mixture was stirred for 4 hours at room temperature and reduced with high vacuum rotation evaporator at 65°C. The residue was diluted with diethyl ether and filtered. The filter cake solid was purified by RP column chromatography (MeCN:water) to obtain 44a in 25% yield (163 mg, 0.25 mmol) after lyophylisation.

MS-ESI: 505 (M^+ , 100)

Elementary analysis:

Calculated:	C	55.04%	H	4.31%	N	8.56%
Determined:	C	55.02%	H	4.32%	N	8.55%

b) Synthesios of [F-19]-N-(1-Benzyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]quinolin-4-yl)-4-fluoro-3-trifluoromethyl-benzamide (44b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (364 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 44a (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product 44b was confirmed by co-injection with the

non-radioactive F-19 fluoro standard (J. Med. Chem. 2004, 47, 1413-1422) on the Econsphere analytical HPLC.

Example 45

a) Synthesis of trimethyl-(2-nitro-4-{2-[(2-pyridin-2-yl-quinoline-4-carbonyl)-amino]-ethylcarbamoyl}-phenyl) trifluoro-methanesulfonate ammonium salt (45a)

To a solution of 328 mg (1 mmol) 2-[(2-Pyridin-2-yl-quinoline-4-carbonyl)-amino]-ethyl-ammonium chloride (Tetrahedron, (2004), 8729-8738) and 325 mg (2.5 mmol) diisopropylethylamine was added a solution of 748 mg (2 mmol) 12c, 650 mg (5 mmol) diisopropylethylamin and 0. 31 ml (2.0 mmol) diisopropylcarbodiimid which was strirred in 8 ml DMF 20 min before. The reaction mixture wast stirred for 20 hours and was concentrated in vacuum. The residue was treated with diethyl ether – the supernatant was decanted and the solid was solved in water-acetonitrile. The product was purified by RP-column chromatography. The desired product 45a was obtained in 31% yield (201 mg, 0.31 mmol).

MS-ESI: 500 (M^+, 100)

Elementary analysis:

Calculated:	C	51.85%	H	4.20%	N	12.96%
Determined:	C	51.86%	H	4.19%	N	12.95%

b) Synthesis of [F-18]-2-Pyridin-2-yl-quinoline-4-carboxylic acid [2-(4-fluoro-3-nitro-benzoylamino)-ethyl]-amide (45b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (387 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 45a (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product 45b was confirmed by co-injection with the

non-radioactive F-19 fluoro standard (Tetrahedron 60 (2004) 8729–8738) on the Econsphere analytical HPLC.

Example 46

a) Synthesis of Trifluoro-methanesulfonate{2-fluoro-4-[4'-((S)-1-methoxycarbonyl-2-methyl-propylsulfamoyl)-biphenyl-4-ylcarbamoyl]-phenyl}-trimethyl-ammonium (46a)

To a solution of 362 mg (1 mmol) (S)-2-(4'-Amino-biphenyl-4-sulfonylamino)-3-methyl-butyric acid methyl ester (WO2007/16538A2) and 325 mg (2.5 mmol) diisopropylethylamine was added a solution of 694 mg (2 mmol) 3c, 650 mg (5 mmol) diisopropylethylamin and 0.31 ml (2.0 mmol) diisopropylcarbodiimid which was strirred for 20 min in 8 ml DMF before. The reaction mixture was stirred for 20 hours and was concentrated in vacuum. The residue was treated with diethyl ether; the supernatant was decanted and the solid crode product was solved in water-acetonitrile. The product was purified by RP-column chromatography. The desired product 46a was obtained in 38% yield (263 mg, 0.38 mmol).

MS-ESI: 543 (M^+ , 100)

Elementary analysis:

Calculated:	C	50.36%	H	4.81%	N	6.07%
Determined:	C	50.38%	H	4.80%	N	6.07%

b) Synthesis of [F-18]-(S)-2-[4'-(3,4-Difluoro-benzoylamino)-biphenyl-4-sulfonylamino]-3-methyl-butyric acid methyl ester (46b)

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (321 MBq, 35µl) was added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 46a (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins. The F-18 labeled product 46b was confirmed by co-injection with the

non-radioactive F-19 fluoro standard (Tetrahedron 60 (2004) 8729–8738) on the Econsphere analytical HPLC.

Example 47

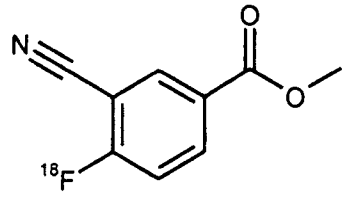
Synthesis of [F-18](4-fluoro-3-cyano-benzoyl)-TTA1 (47)

To a stirred solution of 70.8 mg (0.2 mmol) **2e** in 0.25 ml acetonitril was added 33 mg (0.25 mmol) diisopropylethylamin and 66 mg (0.2 mmol) 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylpiperidinium tetrafluoroborate (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). The reaction was stirred for 40 min. Five microliters of the reaction solution were added without further purification to 1.2 mg (100 nmol) TTA1 (Nucleic Acids Research, 2004, Vol. 32, No. 19, 5757–5765) dissolved in 20 µl buffer (pH ~7). A solution of citric acid was added (pH~6). After incubation for 1 hr at 37°C, the product was purified by spin-filtration using a spin filter with a 10 kDa cut-off membrane (Microcon® MY-10, Amicon bioseparations). The residue on the filter was washed three times with acidified water (pH ~ 6 - citric acid). The purity was determined by HPLC analyses.

To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (316MBq, 33µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10 mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again.

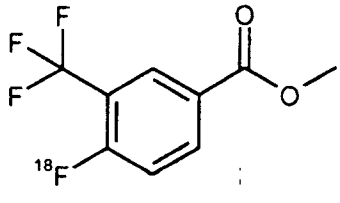
The above mentioned TTA1-trimethylammonium-solution was added. After heating at 80°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 0.1%-25% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 1/1 + 0.1% TFA, gradient: 0.1-25% B in 7 mins. The F-18 labeled product was approached by co-injection with the cold F-19 fluoro standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example A1. Radiosynthesis of Methyl 3-Cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoate



^{18}F-fluoride (63MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a 0.04M solution of methyl 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoate triflate salt in 300µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 93.5%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Altech Econsphere C18 RP, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5%B to 95%B in 7 mins).

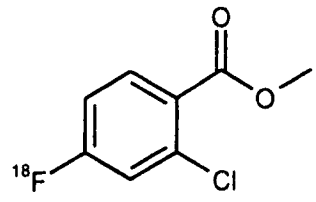
Example B1. Radiosynthesis of Methyl 3-Trifluoromethyl-4-[^{18}F]fluorobenzoate



^{18}F-fluoride (73MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a 0.04M solution of methyl 3-trifluoromethyl-4-trimethylammoniumbenzoate triflate salt in 300µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 86.6%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax SB, 50×4.6mm, 1.8µ,

3ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5%B to 95%B in 7 mins).

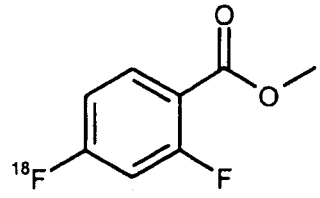
Example C1. Radiosynthesis of Methyl 2-Chloro-4-[^{18}F]fluorobenzoate



^{18}F-fluoride (307MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of 1mg methyl 2-chloro-4-trimethylammoniumbenzoate triflate salt in 100µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 70.0%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax SB, 250×4.6mm, 5µ, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5%B to 95%B in 7 mins).

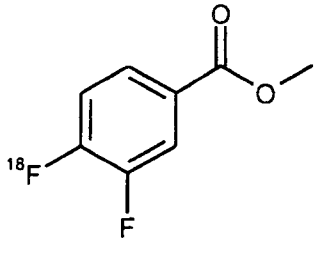
Figure 9: HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Example D1. Radiosynthesis of Methyl 2-Fluoro-4-[^{18}F]fluorobenzoate



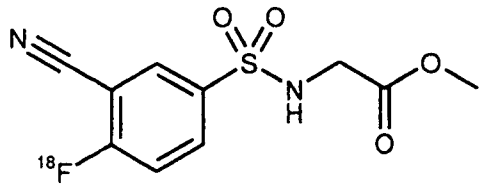
^{18}F-fluoride (839MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of 1mg methyl 2-fluoro-4-trimethylammoniumbenzoate triflate salt in 100µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 70°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 86.1%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax SB, 250×4.6mm, 5µ, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5%B to 95%B in 7 mins).

Example E. Radiosynthesis of Methyl 3-Fluoro-4-[^{18}F]fluorobenzoate



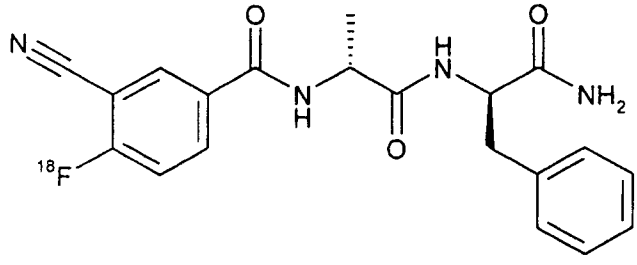
^{18}F-fluoride (751MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of 1mg methyl 3-fluoro-4-trimethylammoniumbenzoate triflate salt in 100µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 50°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: water, gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 85.4%.

Example F1. Radiosynthesis of Methyl (3-Cyano-4-[^{18}F]fluoro-benzenesulfonylamino)-acetate



^{18}F-fluoride (123MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of 1mg methyl (3-cyano-4-trimethylammoniumbenzenesulfonyl-amino)-acetate triflate salt in 300µl DMSO was added. The reaction vessel was sealed and heated at 70°C for 15mins to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 77.6%.

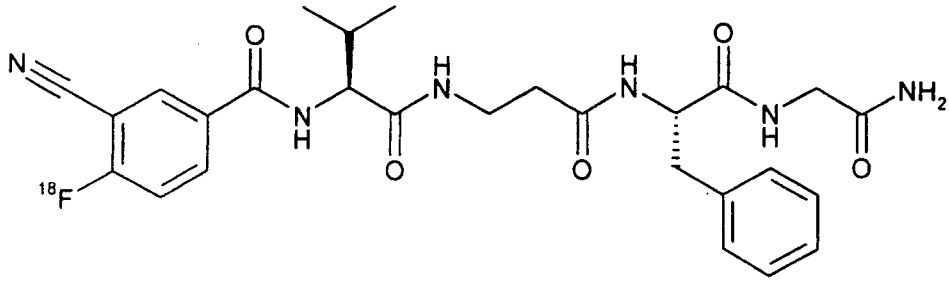
Example G1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-D-Ala-D-Phe-NH_2



To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (1160MBq, 80µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-D-Ala- D-Phe-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The reaction was cooled to room temperature and dilute with water (2.7ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in

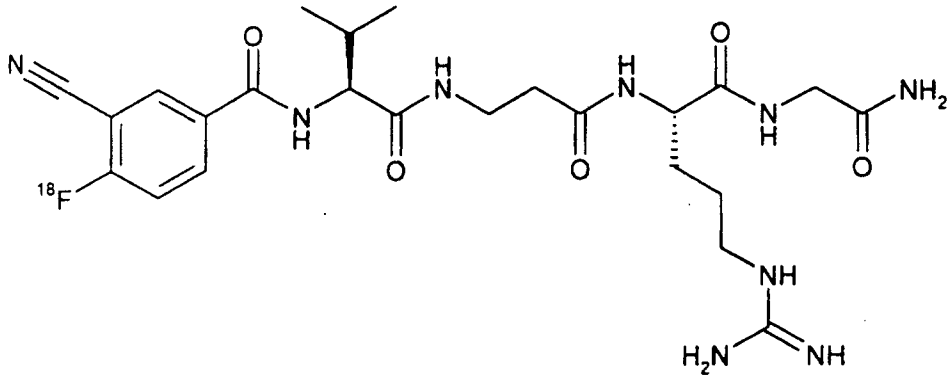
MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins). The product was obtained by preparative radio HPLC to give 301MBq (51% d.c.) [column: Phenomenex Luna C18, 250x10mm, 5µ, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5%B for 5min at 2ml/min, 5%B for 1min at 3ml/min, then 5-60% B in 19 mins at 3ml/min].

Example H1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH_2



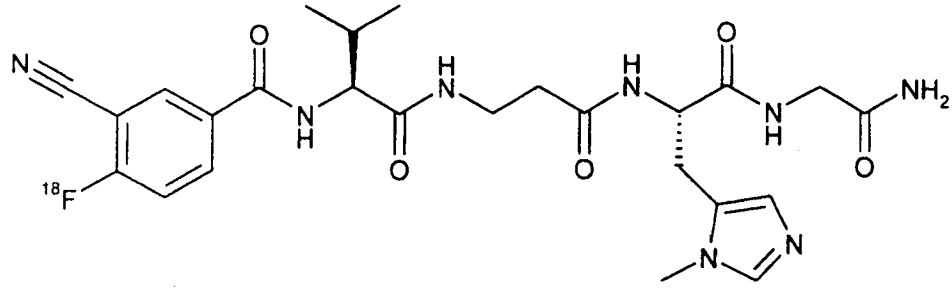
To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (454MBq, 50µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Val-□Ala-Phe-Gly-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on the Econsphere analytical HPLC.

Example I1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Val-βAla-Arg-Gly-NH_2



To a Wheaton vial (5ml) charged with Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1mg in 500µl water) and MeCN (1.5ml) the fluorine containing water (316MBq, 33µl) were added. The solvent was removed by heating at 120°C for 10mins under a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Val-□Ala-Arg-Gly-NH_2 trifluoroacetate salt (ZK6005341, 2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 mins or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 mins.

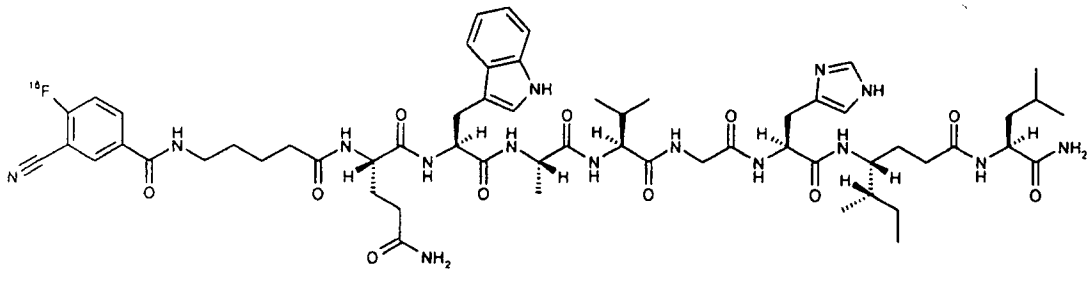
Example J1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Val-βAla-His(Me)-Gly-NH_2



^{18}F-fluoride (123MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. After drying, a solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Val-□Ala-Arg-Gly-NH_2 trifluoroacetate salt (ZK6012623, 2mg) in anhydrous DMSO (300µl) was added. After heating at 70°C for 5 min. The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins), the incorporation yield was 77.0%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on the same analytical column for analyzing the reaction mixture.

Figure 10: HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Example K1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH_2

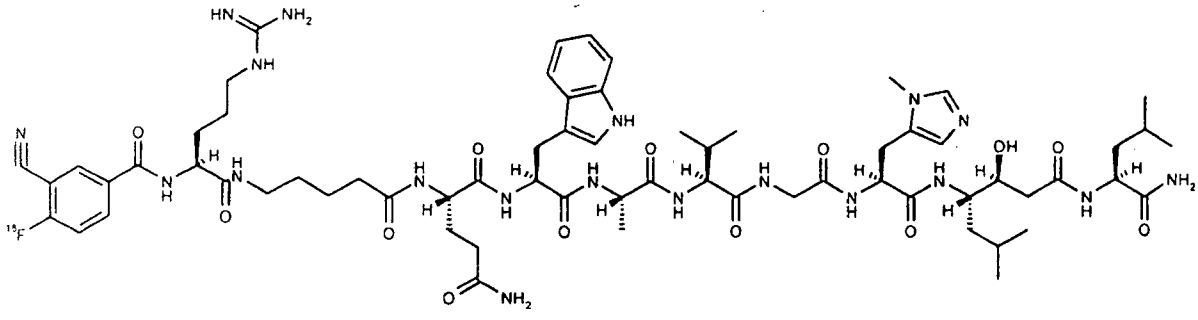


^{18}F-fluoride (2475MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-

Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min. The reaction mixture was transferred to a vial containing water (4ml). The reaction vial washed with 150µl DMSO and this was also transferred to the vial containing water. This solution was transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 30%B for 5min at 2ml/min, then 30-70% B in 10 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (253MBq, 20.4% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 0% for 2min, then 0%B to 95%B in 7 mins).

Figure 11: HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Example L1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

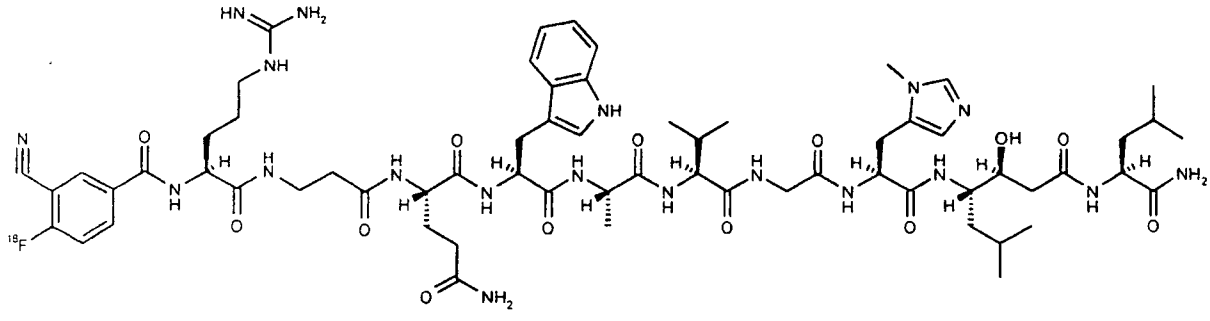


^{18}F-fluoride (2475MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min. The reaction mixture was transferred to a vial containing water (4ml). The reaction vial washed with 150µl DMSO and this was also transferred to the vial containing water. This solution was transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 30%B for 5min at 2ml/min, then 30-70% B in 10 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (144MBq, 11.5% d.c.). The F-18 labeled product

was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 0% for 2min, then 0%B to 95%B in 7 mins).

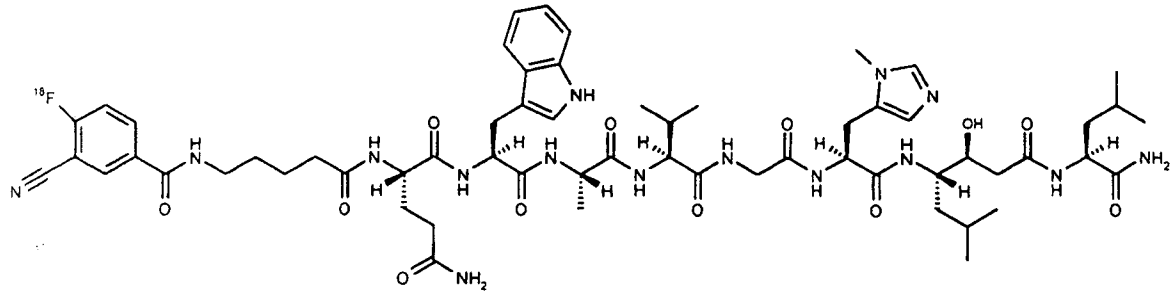
Figure 12:HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Example M1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2



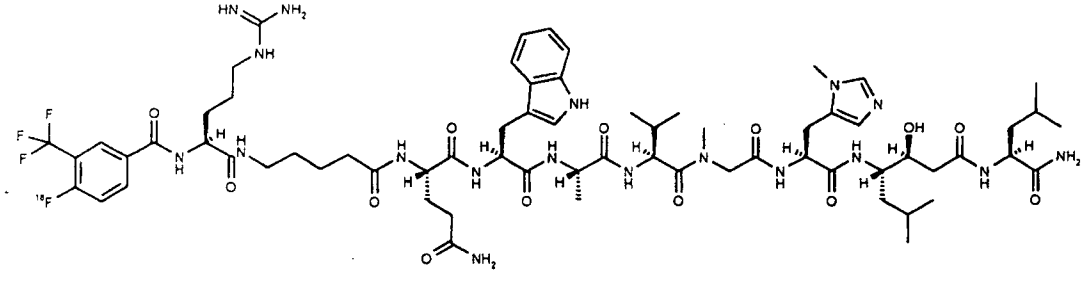
^{18}F-fluoride (1419MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 29-34% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (150MBq, 21.1% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 29%B to 34%B in 20 mins).

Example N1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2



^{18}F-fluoride (869MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and potassium carbonate (1mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-cyano-4-trimethylammoniumbenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu -NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 50°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water (4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 34-38% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (184MBq, 37.8% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 34%B to 38%B in 20 mins).

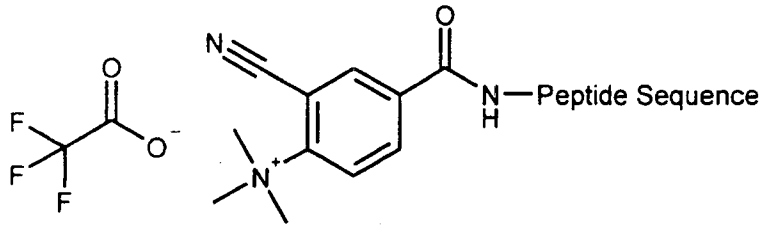
Example O1. Radiosynthesis of 3-trifluoromethyl-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2



^{18}F-fluoride (835MBq) was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg in 1.5ml MeCN) and cesium carbonate (2.3mg in 0.5ml water) by heating under nitrogen at 120°C for 30 minutes. During this time 2 x 1ml MeCN were added and evaporated. A solution of 3-trifluoromethyl-4-trimethylammoniumbenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu NH_2 trifluoroacetate salt (2mg) in anhydrous DMSO (150µl) was added. After heating at 70°C for 15 min. The reaction mixture was diluted with water

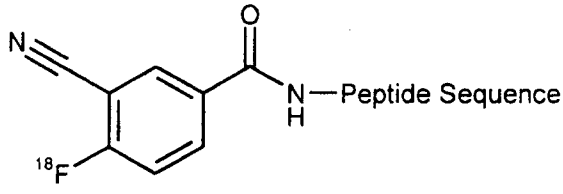
(4ml) and transferred to a semi-prep HPLC (column: ACE 5µ C18 250x10 mm, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/Water 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 20% for 2min, then 20-60% B in 20 mins at 3ml/min) and the desired F18 product peak was collected (78MBq, 29.0% d.c.). The F-18 labeled product was confirmed by co-injection with the F-19 cold standard on an analytical HPLC (Column ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvent A: 10mM K_2HPO_4 in H_2O, solvent B: 10mM K_2HPO_4 in MeCN/H_2O (7:3), gradient: 5%-95% B in 7 mins).

Generic Structure of 3-Cyano activated Bombesin peptides precursors



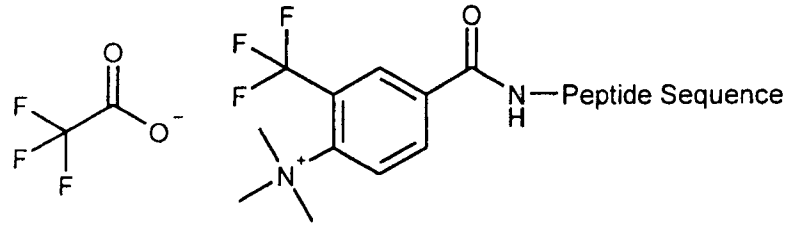
Precursor	Sequence
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA1010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Fa01010-Cpa-NH2
	Dioxa-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Generic Structure of 3-Cyano activated Bombesin peptides labeled with F-18



F18 labeled	Sequence
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA1010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Fa01010-Cpa-NH2
	Dioxa-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

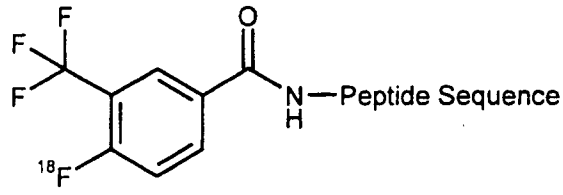
Generic Structure of 3-Trifluoromethyl activated Bombesin peptides precursors



Precursor	Sequence
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

196

Generic Structure of 3-Trifluoromethyl activated Bombesin peptides labeled with F-18



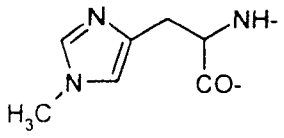
F18 labeled	Sequence
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Aminoacid abbreviations

All natural amino acids were represented by 3-letter codes. Unless otherwise stated all the aminoacids have L-configurations.

Sta – Statine

His(3Me) – 3 – methylhisitidine



Ava – 5-aminovaleric acid

AOC – 8-aminooctanoic acid

tBuGly – t-butylglycine

tBuAla – t-butylalanine

ßhLeu – ß-homoleucine

ßhIle – ß-homoisoleucine

$Lys(Me)_2$ – □-N,N-dimethyllysine

DOA – 3,6-dioxa-8-aminooctanoic acid

4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid

4-Am-5-MeHxA – 4-amino-5-methylhexanoic acid

1,4-cis-ACHC – 1,4-cis-aminocyclohexamecarboxylic acid

AHMHxA – (3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-5-methylhexanoic acid

Biodistribution of F-18-Bombesin analog

see figure 13

wherein Bombesin analogue is Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2

Radiolabeling of this bombesin analogue with F-18 was carried out via the method. The radiochemical yield was approx. 27% (decay corrected) giving 76 MBq in 50µl ethanol with a radiochemical purity of >99% by HPLC and a specific activity of ~480 GBq/ mmol.

Nude mice bearing human prostate cancer PC-3 were injected with 100 µl radioactive peptide dissolved in PBS containing 135 kBq per animal. For blocking 100 µg unlabeled gastrin-releasing peptide was co-injected. One hour post injection the animals were sacrificed and organs dissected for counting in a gamma-counter. Values are expressed as percent of the injected dose per gram organ weight.

	1h %ID/g	**1h Blocking %ID/g**
Tumor (% ID/g)	1,00 ±0,01	0,18 ±0,03
Blood (% ID/g	0,05 ±0,01	0,12 ±0,00
Muscle (% ID/g	0,02 ±0,00	0,03 ±0,02
Pancreas (% ID/g	0,34 ±0,03	0,10 ±0,02
Liver (% ID/g	0,35 ±0,13	0,39 ±0,05
Kidneys (% ID/g	0,24 ±0,02	0,71 ±0,12
Tumor/ Tissue-Ratios		
T/ Blood	21,03 ±11,92	1,57 ±0,22
T/ Muscle	59,99 ±29,53	6,31 ±3,27

It can be seen that ^{18}F-labelled bombesin analog accumulates in tumor and the targeting agent ^{18}F- labelled bombesin is specific since the blocking values are low in case of tumor and inchanged for the other tissue.

Comparison of ^{18}F-labelled bombesin analogs

Protocol as above

Table 1

Table 1 shows biodistribution in Nude mice bearing human prostate cancer PC-3 were injected with 100 µl radioactive peptide dissolved in PBS containing 135 kBq per animal.

Bombesin Analogs for PET: Comparison with 18F-choline (FCH) and 18F-FB-Lys-BN

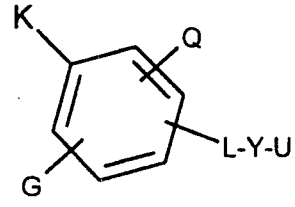
Figure 8 shows that tumor – tissue ratio of Bombesin analog Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2 is 2,5 time higher than the tumor – tissue ratio of 18F-choline (FCH) and 18F-FB-Lys-BN.

Synthesis of H-Y-E: Solid-phase peptide synthesis (SPPS) involves the stepwise addition of amino acid residues to a growing peptide chain that is linked to an insoluble support or matrix, such as polystyrene. The C-terminal residue of the peptide is first anchored to a commercially available support (*e.g.*, Rink amide resin) with its amino group protected with an N-protecting agent, fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) group. The amino protecting group is removed with suitable deprotecting agent such as piperidine for FMOC and the next amino acid residue (in N-protected form) is added with a coupling agents such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), di-isopropyl-cyclohexylcarbodiimide (DCCI), hydroxybenzotriazole (HOBt). Upon formation of a peptide bond, the reagents are washed from the support. After addition of the final residue of (Y), the peptide is attached to the solid support is ready for the coupling of RG--L_1--B_1-OH.

It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purpose only and that various modifications and changes in light thereof as well as combinations of features described in this application will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of the described invention and within the scope of the appended claims. From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions. The entire disclosure[s] of all applications, patents and publications, cited herein are incorporated by reference herein.

Claims:

1. A compound having general chemical Formula I



A

wherein

-G is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(R^4)SO_2R^5$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, -N≡C, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, -C≡N, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C≡CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C≡C-CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pyrryl, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-pyridyl, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC≡CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$, and $-PO(OR^5)_2$ or another electron-drawing group wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group,

-Q is hydrogen, unbranched or branched lower alkyl, aryl, heteroaryl, $-O-(C_1-C_4$ alkyl), -CN, -halogen, $-SO_2-R^4$, $-NO_2$ or a condensed aryl or condensed heteroaryl wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group,

wherein R^4 is hydrogen or unbranched or branched lower alkyl and
R^5 is unbranched or branched lower alkyl,

-**L**- is a bond, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO-, $-C\equiv C-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-SO_2-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^{10}-$, -O-, $-(S)_p-$, $-C(=O)NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, -C(=S)O-, C_1-C_6 cycloalkyl, alkenyl, heterocycloalkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkyloxy, aryloxy, aralkyloxy, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- and -NH-O-,

wherein
d is an integer of from 1 to 6,
m and n, independently, are any integer of from 0 to 5,
-E- is a bond, -S-, -O- or $-NR^9-$,
wherein R^9 is H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,
p is any integer of from 1 to 3 ,
R^{10} and R^{12}, independently, are selected from the group comprising H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and
R^{13} is H, substituted or non substituted, linear or branched C_1-C_6 alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl,

Y is a bond or a spacer,

U is a targeting agent,

$\mathbf{X^-}$ is $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, iodide anion, bromide anion, chloride anion, perchlorate anion (ClO_4^-), phosphate anion, trifluoroacetate anion ($CF_3C(O)O^-$), or the anion of another salt of an inorganic or organic acid,

K is $N^+(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$ or **W**,

wherein

$\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ and $\mathbf{R^3}$ are independently from each other selected from the group comprising substituted or unsubstituted alkyl and aralkyl,

W is a flurorine isotope,

and a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein **W** = ^{18}F or ^{19}F, more preferably ^{18}F.

3. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**L**- is a bond, -CO-, -SO_2-, -$(CH_2)_d$-CO-, -SO- or -C≡C-CO- and wherein d is an integer of from 1 to 6.

4. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**L**- is -CO-, -SO_2-, or -C≡C-CO-.

5. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**L**- is -CO-, or -SO_2-.

6. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**G** is selected from the group comprising -F, -Cl, -Br, -NO_2, -$NR^4SO_2R^5$, -NR^4COR^4, -NR^4COOR^5, -C≡N, -$CONR^4R^5$, -C≡CR^4, -COR^5, -CF_3 and -SO_2R^5 wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

7. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**Q** is -H, -C_1-C_4 alkyl, -O-(C_1-C_4alkyl), -CN, -F, -Cl, -Br or -NO_2 wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

8. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**Q** is -H, methyl, -O-methyl, -CN, -F, -Cl, -Br or -NO_2 wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

9. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**Q** is -H, -CN or –F wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K group.

10. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -**G** and -**Q** are independently from each other H, -CF_3, or -CN, whereas at least –**G** or –**Q** is -CF_3 or –CN.

11. The compound according to any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen or unbranched or branched C_1-C_6 alkyl.

12. The compound according to any one of the preceding claims, wherein R^5 is unbranched or branched C_1-C_6 alkyl.

13. The compound according to any one of the preceding claims, wherein R^1, R^2 and R^3 are independently from each other selected from the group comprising aralkyl or lower alkyl, whereas at least two moieties of R^1, R^2, R^3 are alkyl.

14. The compound according to any one of the preceding claims, wherein R^1 is aralkyl and R^2 and R^3 are each methyl.

15. The compound according to any one of the preceding claims, wherein R^1, R^2 and R^3 are each methyl.

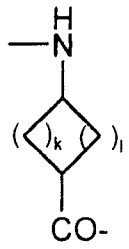
16. The compound according to any one of the preceding claims, wherein X^- is CF_3-$C(O)O^-$, $CF_3S(O)_2O^-$ or $C_4F_9S(O)_2O^-$.

17. The compound according to any one of the preceding claims, wherein X^- is CF_3-$C(O)O^-$ or $CF_3S(O)_2O^-$.

18. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the spacer **Y** is a natural or unnatural amino acid sequence or mixture thereof or a non-amino acid group.

19. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the spacer **Y** is an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues.

20. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **Y** is Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alkylcysteine, Cysteic acid, thioalkylcysteine (S-S-Alkyl) or



wherein k and l are independently selected in the range of from 0 to 4.

21. The compound according to any of the preceding claims, wherein -**Y**- is a non-amino acid moiety selected from the group comprising
-NH-$(CH_2)_p$-CO-, wherein p is an integer of from 2 to 10,
-NH-$(CH_2$-CH_2-$O)_q$-CH_2-CH_2-CO-, wherein q is an integer of from 0 to 5,
-NH-cycloalkyl-CO- wherein cycloalkyl is selected from C_5-C_8 cycloalkyl, more preferably C_6 atom cycloalkyl, and
-NH-heterocycloalkyl-$(CH_2)_v$-CO- wherein heterocycloalkyl is selected from C_5-C_8 heterocycloalkyl containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms and v is an integer of from 1 to 4, more preferably v is an integer of from 1 to 2.

22. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is a targeting agent selected from the group comprising peptides, peptidomimetics, small molecules and oligonucleotides.

23. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is a peptide comprising from 4 to 100 amino acids.

24. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is selected from the group comprising somatostatin and derivatives thereof and related peptides, somatostatin receptor specific peptides, neuropeptide Y and derivatives thereof and related peptides, neuropeptide Y_1 and the analogs thereof, bombesin and derivatives thereof and related peptides, gastrin, gastrin releasing peptide and the derivatives thereof and related peptides, epidermal growth factor (EGF of various origin), insulin growth factor (IGF) and IGF-1, integrins ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), LHRH agonists and antagonists, transforming growth factors, particularly TGF-α; angiotensin; cholecystokinin receptor peptides, cholecystokinin (CCK) and the analogs thereof; neurotensin and the analogs thereof, thyrotropin releasing hormone, pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) and the related

peptides thereof, chemokines, substrates and inhibitors for cell surface matrix metalloproteinase, prolactin and the analogs thereof, tumor necrosis factor, interleukins (IL-1, IL-2, IL-4 or IL-6), interferons, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the related peptides thereof

25. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y_1 and analogs thereof.

26. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is selected from the group comprising bombesin analogs having sequence III or IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (type A) III, with:

$T_1 = T_2$ =H or T_1 = H, T_2 = OH or $T_1 = CH_3$, T_2 = OH

AA_1 = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Sta, Statine analogs and isomers, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, γ-substituted aminoacids

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (type B) IV, with:

$T_1 = T_2$ =H or T_1 = H, T_2 = OH or $T_1 = CH_3$, T_2 = OH

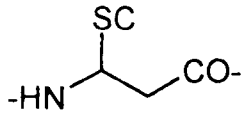
AA_1 = Gln, Asn or Phe(4-CO-NH_2)

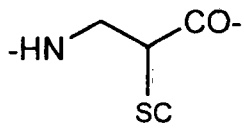
AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

AA_5 = βAla, β^2- and β^3-amino acids as shown herein after





wherein SC represents a side chain found in proteinogenic amino acids and homologs of proteinogenic amino acids,

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

27. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is NR^7-peptide, or -$(CH_2)_n$-peptide, -O-$(CH_2)_n$- peptide or -S-$(CH_2)_n$- peptide , NR^7-small-molecule, or -$(CH_2)_n$- small-molecule, -O-$(CH_2)_n$- small-molecule or -S-$(CH_2)_n$-small-molecule, NR^7- oligonucleotide, or -$(CH_2)_n$- oligonucleotide, -O-$(CH_2)_n$-oligonucleotide or -S-$(CH_2)_n$- oligonucleotide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

28. The compound according to any one of the preceding claims, wherein $\mathbf{R^7}$ is hydrogen or unbranched or branched C_1-C_6 alkyl.

29. The compound according to any one of the preceding claims, wherein $\mathbf{R^7}$ is hydrogen or methyl.

30. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is a small molecule having a molecular mass of from 200 to 800.

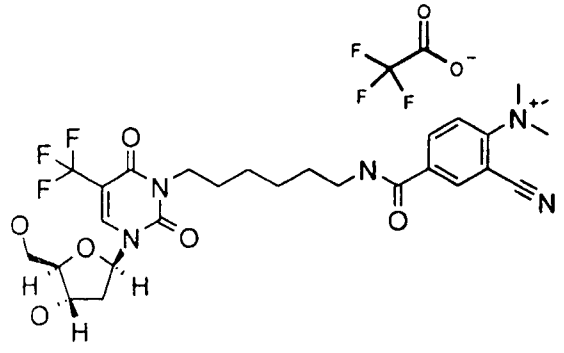
31. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **U** is a oligonucleotide.

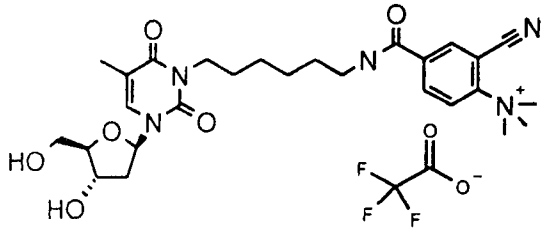
32. The compound according to any one of the preceding claims, comprising

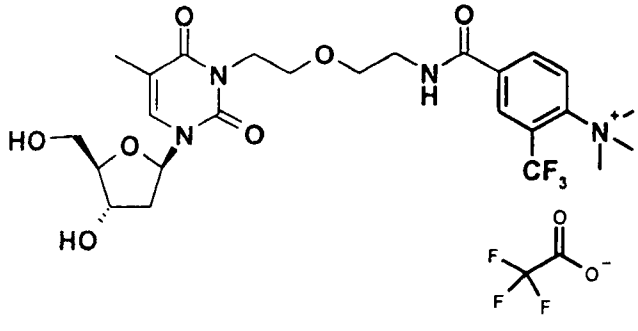
- Ia-1 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-2 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2,
- Ia-3 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2,
- Ia-4 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-5 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-6 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-7 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

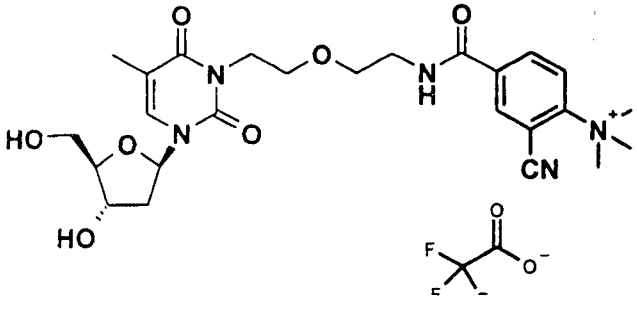
- Ia-8 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-9 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-10 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-11 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-12 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-13 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-14 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-15 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-16 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-17 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu-NH_2,
- Ia-18 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-19 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-20 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-21 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-22 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-23 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- Ia-24 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-25 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me) Sta-Leu-NH_2,

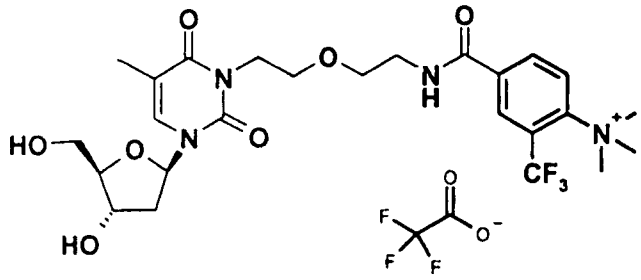
- 1a-66: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- 1a-67: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]
- 1a-68: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2]
- 1a-69: 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2]



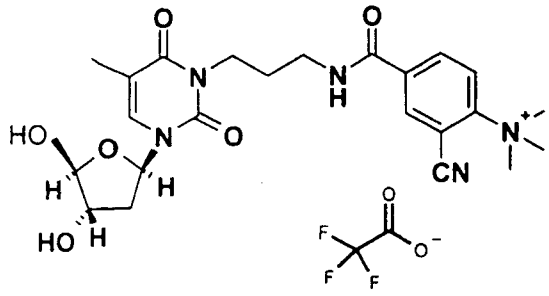








and



33. The compound according to any one of claims 1 – 32, selected from

- IIA-a-1 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-2 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-3 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-4 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-5 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-6 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-7 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIA-a-8 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-9 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIA-a-10 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-11 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-12 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-13 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-14 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a--15 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-16 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-17 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-18 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- IIA-a-19 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-20 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-21 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,
- IIA-a-22 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

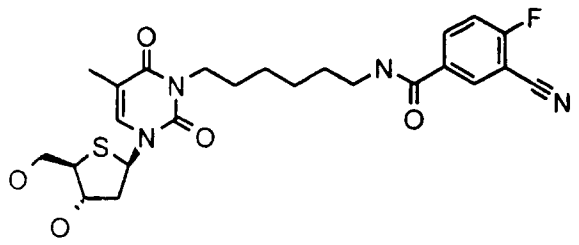
- IIB-a-1 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a--2 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-3 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-4 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-5 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-6 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-7 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-8 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-9 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-10 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-11 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-12 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-13 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-14 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-15 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-16 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-17 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-18 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-19 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

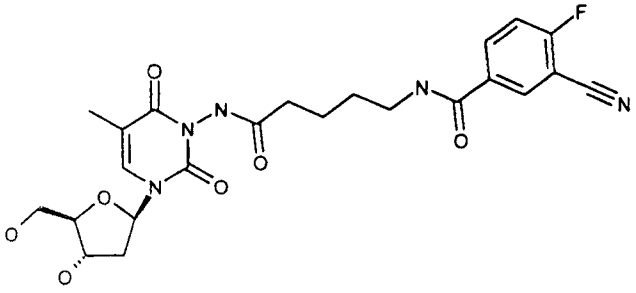
- IIB-a-20 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-21 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-22 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-40 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-45 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,

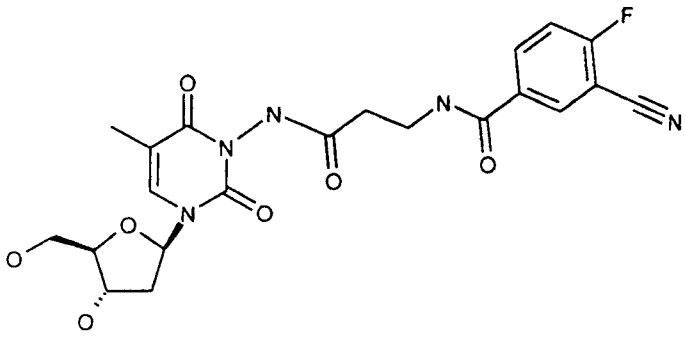
- IIB-a-62 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.
- IIA-a-76:4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIA-a-77:4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]
- IIB-a-76:4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIB-a-77:4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]
- IIA-a-78:4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-79:4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-78:4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2
- IIA-a-79:4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2



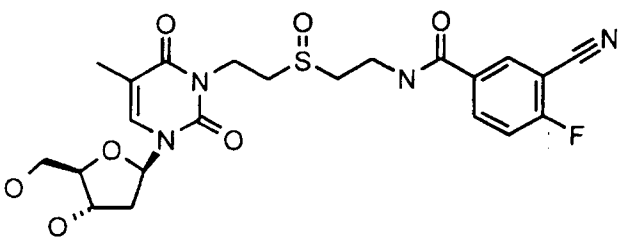
3-Cyano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide



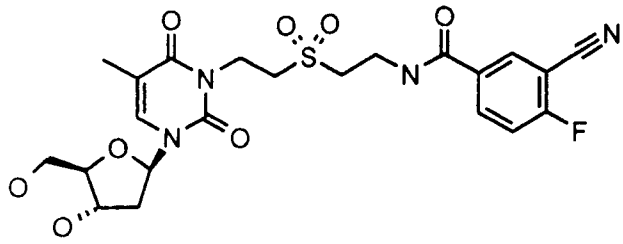
3-Cyano-4-fluoro-N-{4-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylcarbamoyl]-butyl}-benzamide



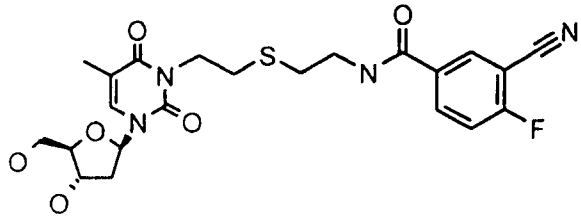
3-Cyano-4-fluoro-N-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-ylcarbamoyl]-ethyl}-benzamide



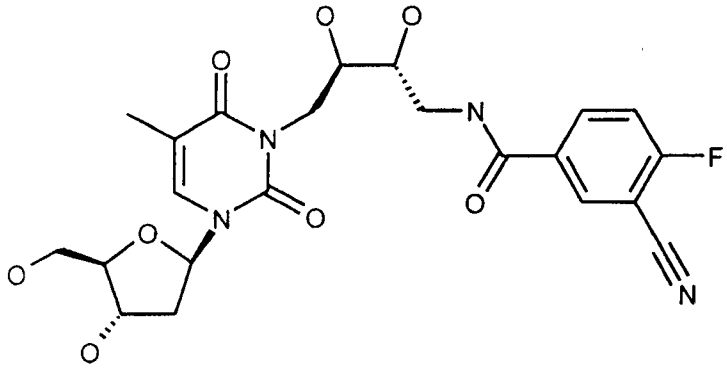
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-ethanesulfinyl}-ethyl)-benzamide



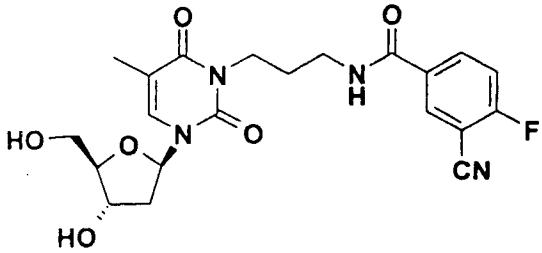
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-ethanesulfonyl}-ethyl)-benzamide



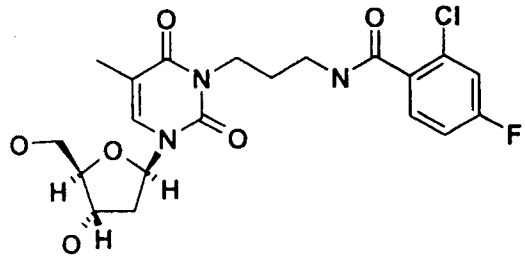
3-Cyano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-ethylsulfanyl}-ethyl)-benzamide



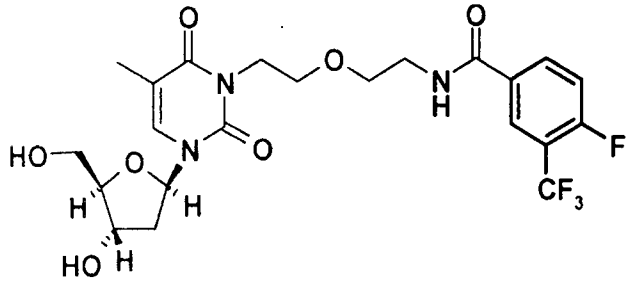
3-Cyano-N-{(2R,3R)-2,3-dihydroxy-4-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-butyl}-4-fluoro-benzamide



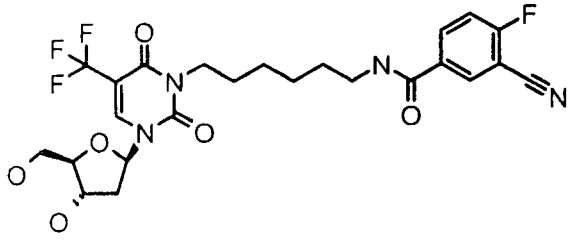
3-Cyano-4-[F]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide



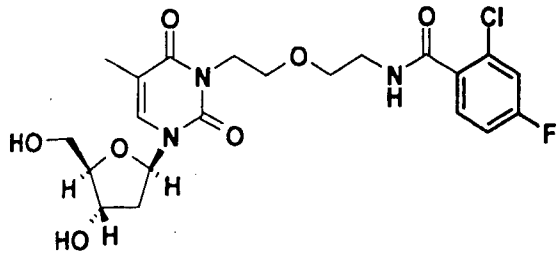
2-Chloro-4-fluoro-N-{3-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propyl}-benzamide



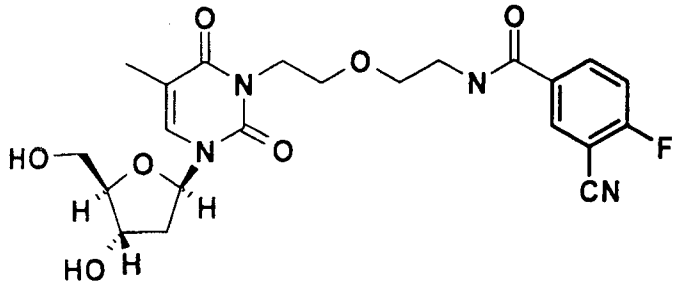
3-Cyano-4-[F]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide;



3-Cyano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-furan-2-yl)-2,6-dioxo-5-trifluoromethyl-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide



or



wherein fluoro (F) is ^{18}F and ^{19}F.

34. The compound according to claims 1 to 32, wherein **U** is selected from the group comprising

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2

- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2

- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa- NH_2

35. Method of preparing a compound having general chemical Formula A, wherein K = W, according to any one of claims 1 –34, in which method a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$, according to any one of claims 1 – 32 is labelled with a fluorine isotope.

36. Method according to claim 35, comprising the step of coupling a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$, according to any one of claims 1 –32, with a fluorine isotope to form a compound having general chemical Formula A, wherein K = W according to anyone of claims 1 -35,
Wherein K, R^1, R^2, R^3, X^- and W are defined as in the claims above.

37. A composition comprising a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$ or W, according to any one of claims 1 – 35, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.

38. A method of imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, according to any one of claims 1 – 35, or of a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

39. A kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$, according to any one of claims 1 – 35, or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

40. A compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$ or W, according to any one of claims 1 – 35, or a pharmaceutically acceptable salt of

an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as medicament.

41. A compound having general chemical Formula A, wherein K = W, according to any one of claims 1 – 35, or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as diagnostic imaging agent.

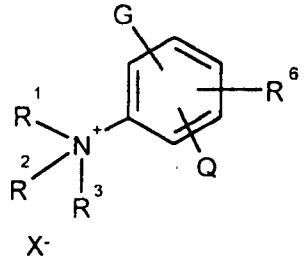
42. A compound having general chemical Formula A, wherein K = W, according to any one of claims 1 – 35, or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as imaging agent for positron emission tomography (PET).

43. Use of a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})\ X^{-}$ or W, according to any one of claims 1 – 35, or of a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof for the manufacture of a medicament.

44. Use of a compound having general chemical Formula A, wherein K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})\ X^{-}$ or W, according to any one of claims 1 – 35, or of a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof for the manufacture of a diagnostic imaging agent.

45. The use according to claim 44 for the manufacture of a diagnostic imaging agent for PET imaging.

46. A compound having general chemical Formula V:



V

wherein $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, -G, and -Q, have the same meaning as depicted above for compounds having general chemical Formula A and

R^6 is selected from the group comprising $-S(O)_2$-N(H)-CH_2-C(O)OH, $-S(O)_2$-N(Me)-CH_2-C(O)OH and C(O)OH.

47. A method of preparing compound of Formula A wherein K = $-N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- by reacting a compound of Formula V with a targeting agent.

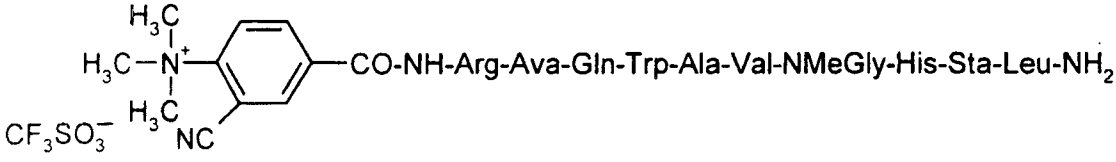
48. The method according to claim 47 wherein the compound of Formula A wherein K = $-N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- and the targeting agent are reacted optionally with a condensing agent.

49. Peptide sequence selected from

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa- NH_2

HPLC of Ia-1 of reaction mixture with co-injection of the cold standard



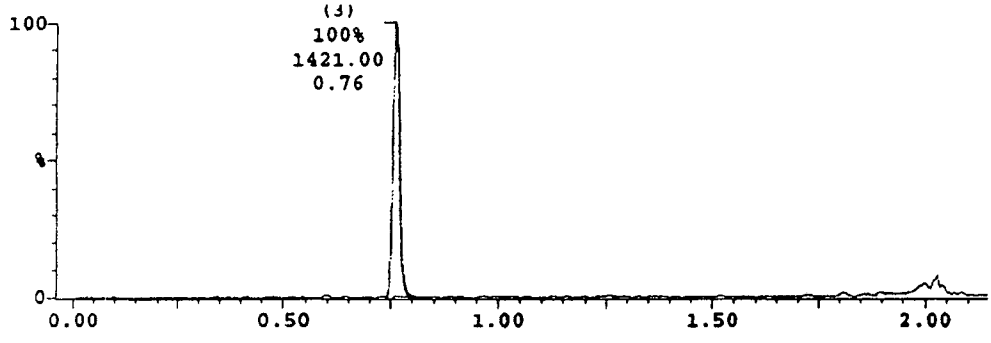
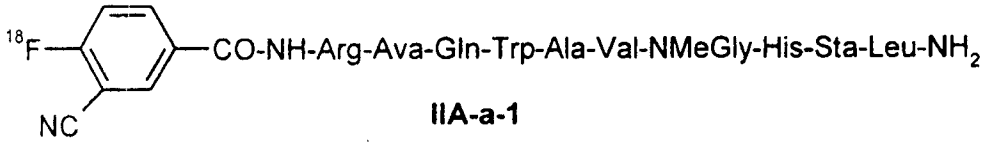
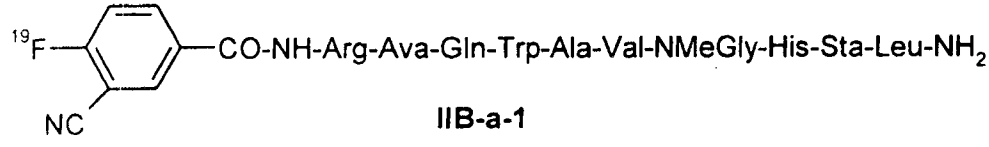


Fig. 1

HPLC of IIA-a-1 (radiometric trace) and IIB-a-1 (UV detector) of reaction mixture with co-injection of the cold standard



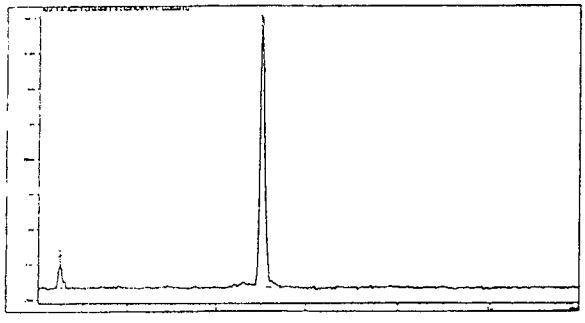
IIA-a-1



IIB-a-1

IIA-a-1 (radiometric trace)

IIB-a-1 (UV trace)



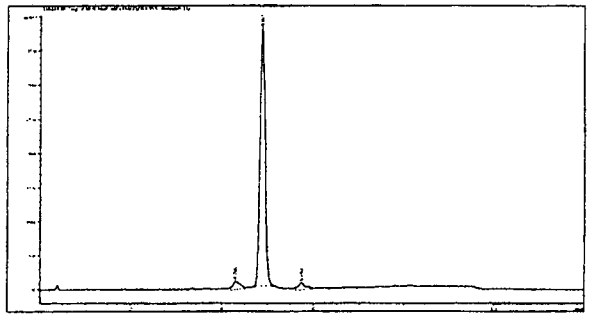
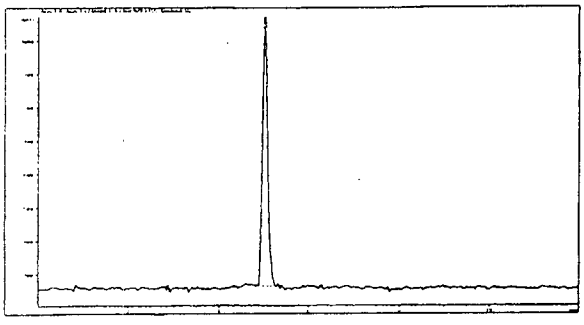
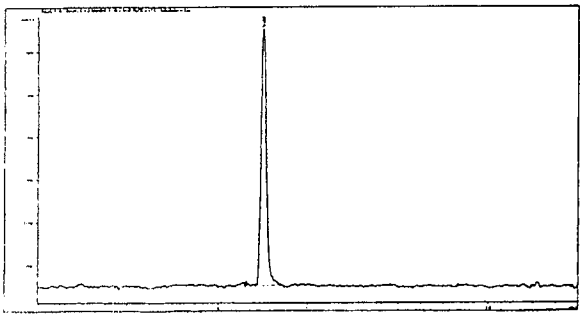


Fig. 2

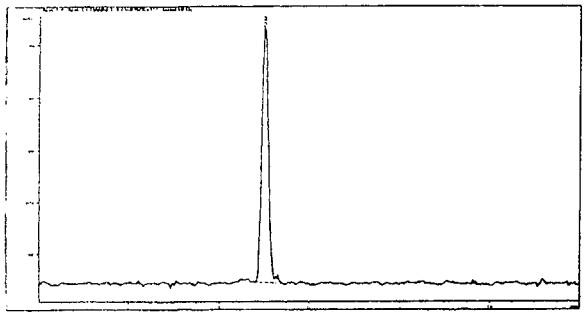
HPLC chromatograms of reaction mixture with co-injection of the cold standard of IIA-a-1



Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum, retention time: 5.018 min



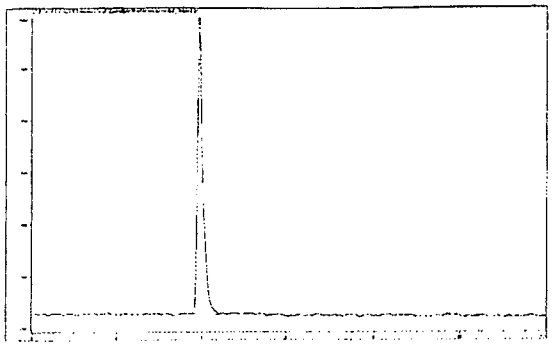
Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum for 30 min, retention time: 5.005 min



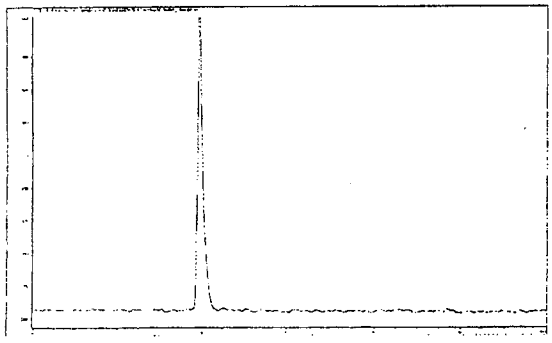
Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum for 90 min, retention time: 5.005 min

Fig. 3

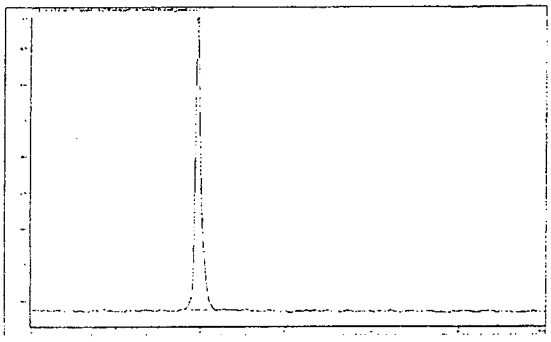
HPLC chromatograms of reaction mixture with co-injection of the cold standard of IIA-a-1



Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum, retention time: 5.018 min
3.929 min



Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum for 30 min, retention time:
3.926 min



Radiometric HPLC of IIA-a-1 incubated in human serum for 90 min, retention time:
3.918min

Fig. 4

HPLC chromatograms of reaction mixture with co-injection of the cold standard

[^{18}F]-4-Fluoro-3-cyano-benzoyl)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2, (27b).

Radioactive Chromatogram

UV Chromatogram

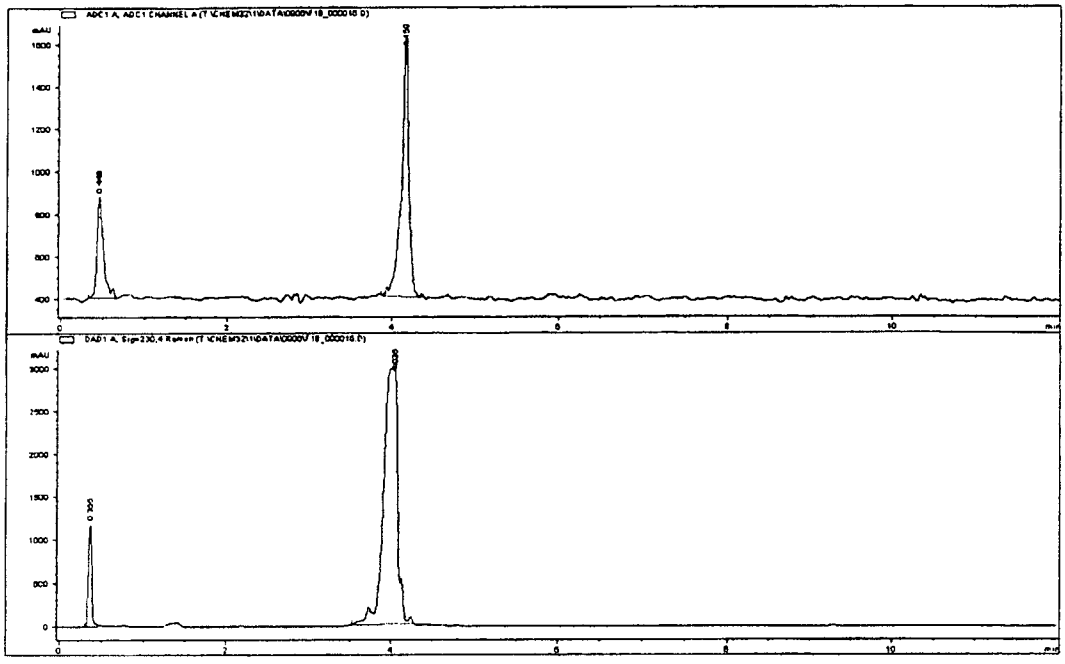
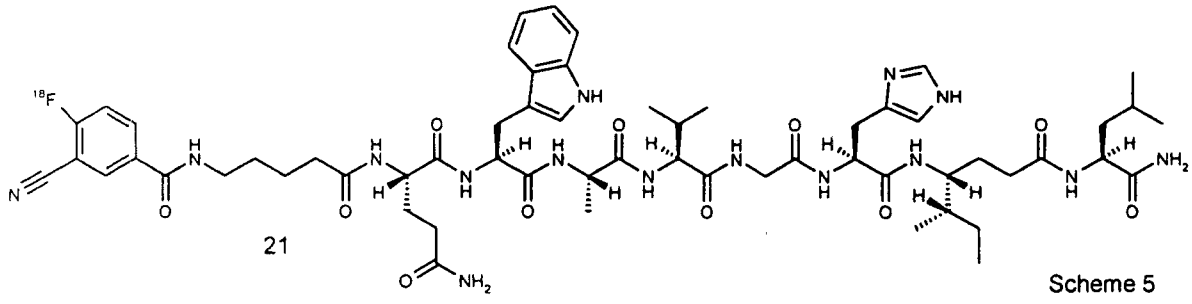


Fig. 5

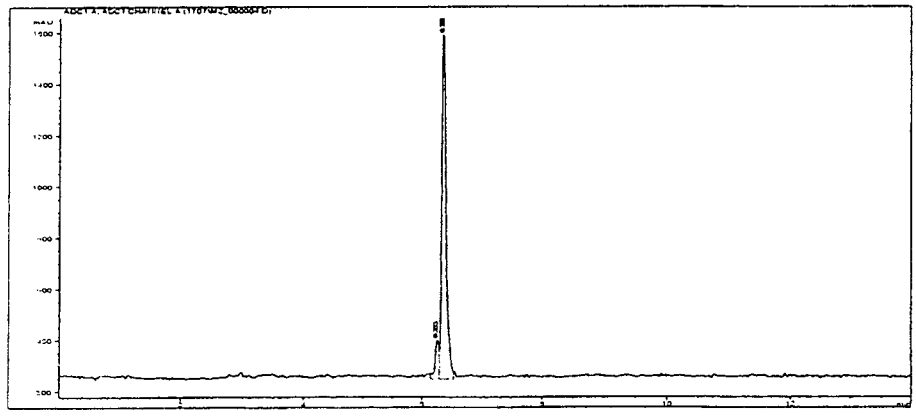
HPLC chromatograms of reaction mixture with co-injection of the cold standard



21

Scheme 5

Radioactive Chromatogram



UV Chromatogram

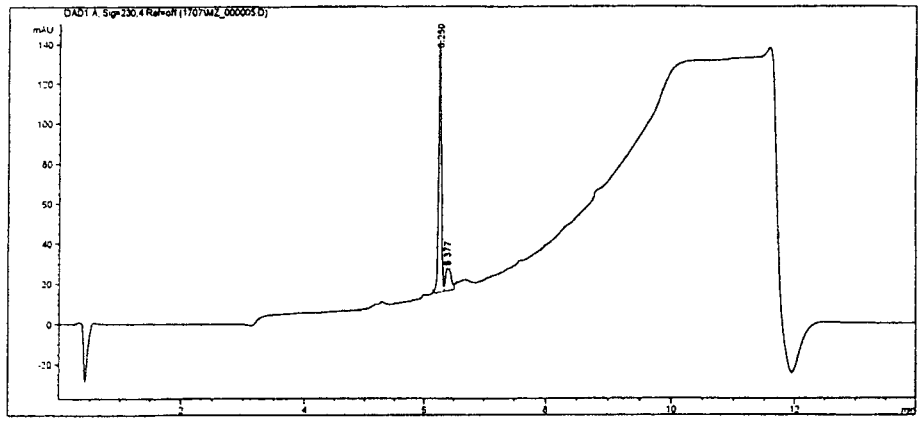
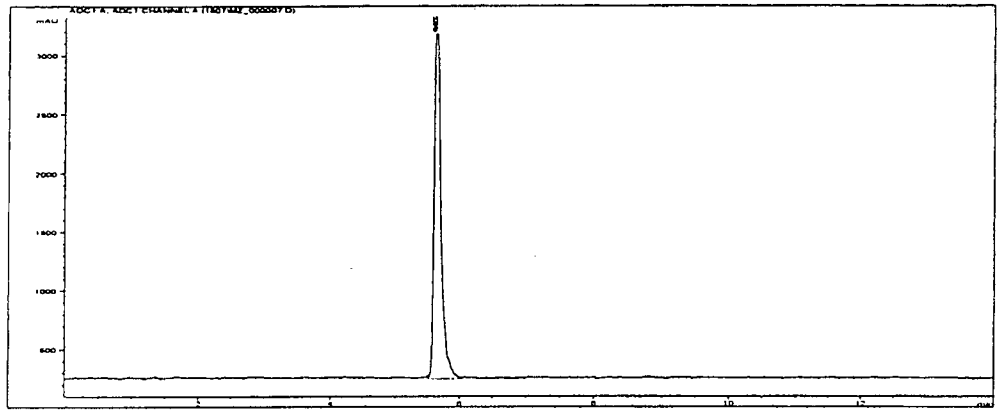


Fig. 6

HPLC-chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard F-18 and F-19 fluoro-peptides (23 and 22)

Radioactive Chromatogram



UV Chromatogram"

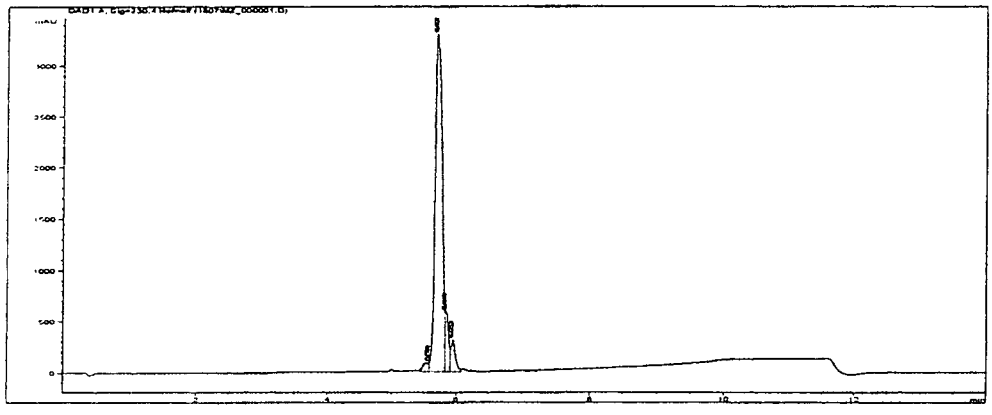


Fig. 7

Bombesin Analogs for PET: Comparison with 18F-choline (FCH)

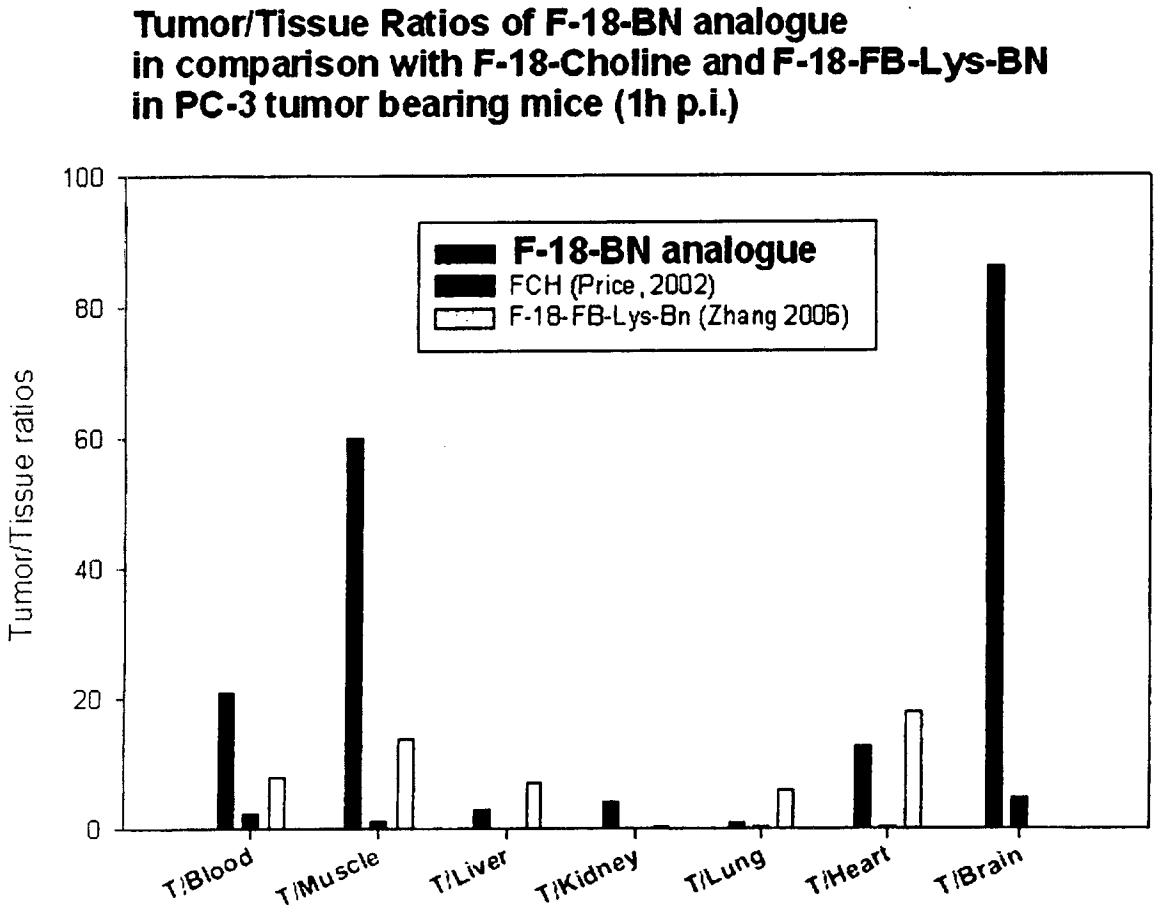
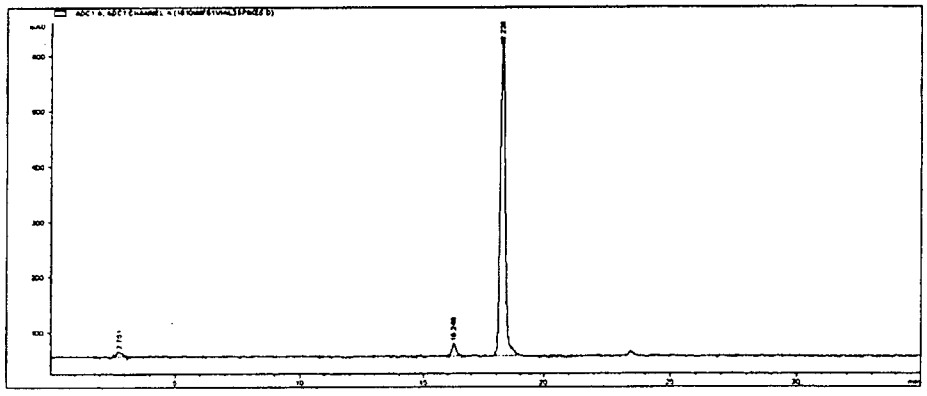


Fig. 8

HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Methyl 2-Chloro-4-[^{18}F]fluorobenzoate HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Radioactive Chromatogram



UV Chromatogram

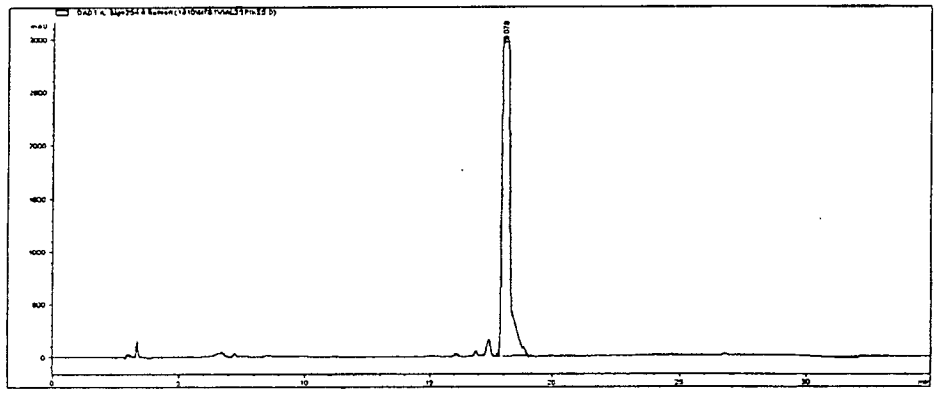


Fig. 9

HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

Example J1. Radiosynthesis of 3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Val-βAla-His(Me)-Gly-NH_2

Radioactive Chromatogram

UV Chromatogram

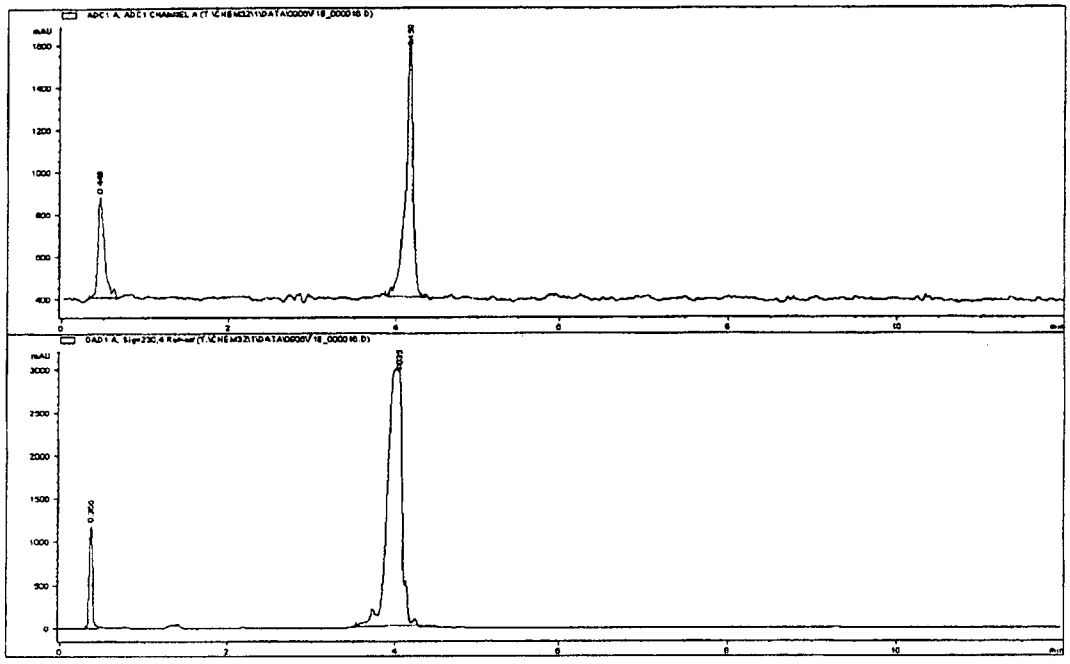
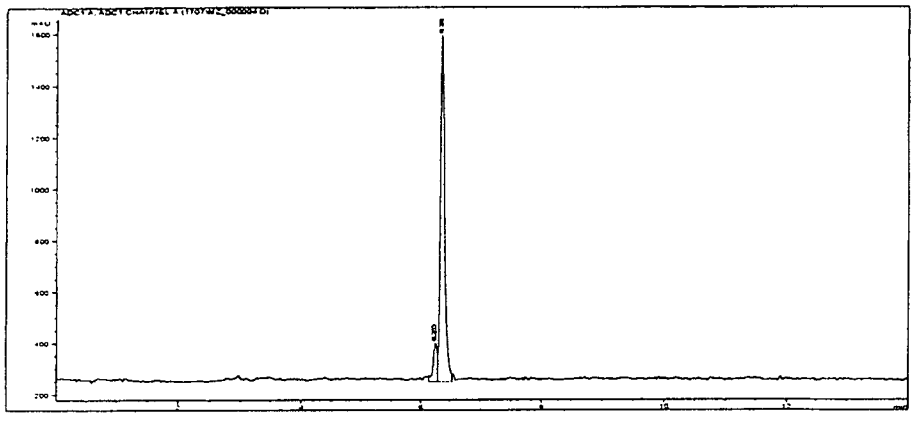


Fig. 10

HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH_2

Radioactive Chromatogram



UV Chromatogram

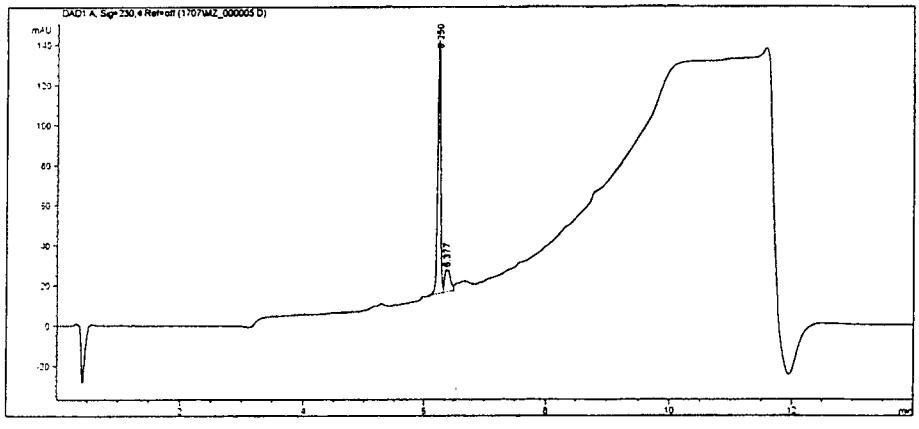
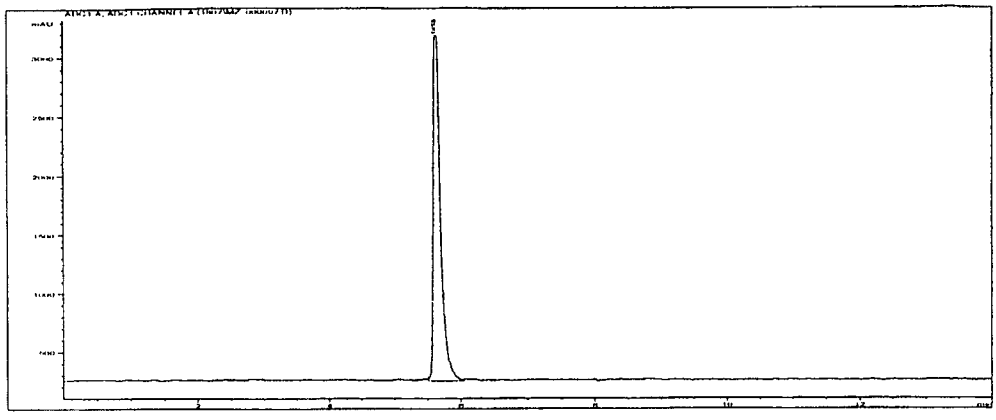


Fig. 11

HPLC chromatogram of reaction mixture with co-injection of the cold standard

3-cyano-4-[^{18}F]fluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Radioactive Chromatogram



UV Chromatogram

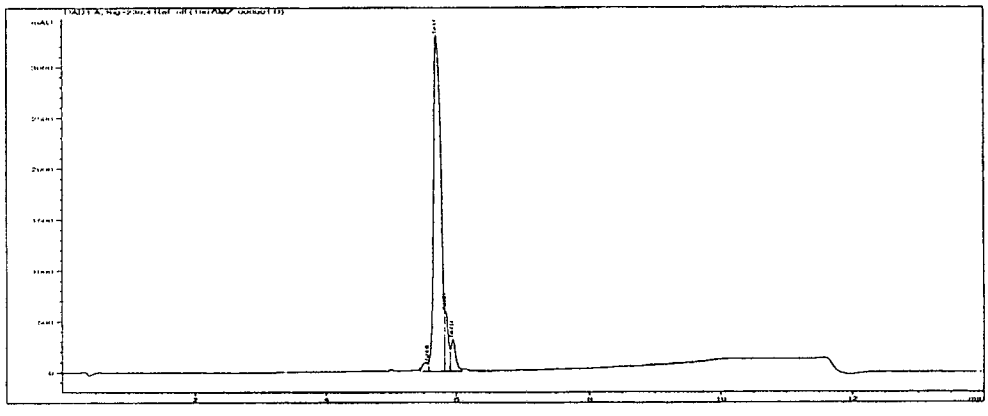


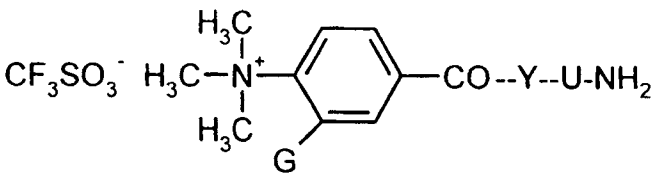
Fig. 12

Table 1

Peptide sequence	Bind. Affinity))	Tumor /g	Panc. %	Blocking	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Gly-His-FA01010-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	>70%	**21,03**	59,99
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-	1.9-2.7 nM	1,8	1,3	40-70%	**6,82**	12,75
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-	1 nM	1,38	4,16	30-90%	**5,65**	13,84
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-	0.3-1.8 nM	1,28	1,42	>70%	**4,56**	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	**2,57**	16,77

Table 1

X^- $(CH_3)_3N^+$--$(C_6H_4(-G))$--L--Y--U (Ia) (-G = 3-cyano, 3-trifluormethyl as indicated; -L- = -O-, X^- is triflate)



Trimethylammonium--$(C_6H_4(-G))$--	-L-	-Y-	-U

Ia-1 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2

Ia-2 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-3 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-4 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-5 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)

Ia-6 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-7 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2

Ia-8 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-9 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-10 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-11 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-12 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-13 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-14 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH2

Ia-15 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-16 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-17 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu-NH_2

Ia-18 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-19 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-20 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-21 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)

Ia-22 4-(Trimethylammonium)-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

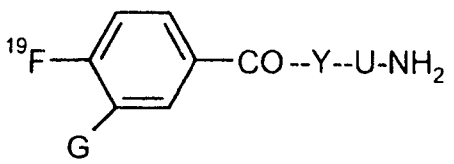
Ia-23 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2

Ia-24 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-25 4-(Trimethylammonium)-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Table 2

[19]F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (IIB-a) (G = 3-cyano, 3-trifluoromethyl or 3-fluoro; -L- = -CO- as indicated)



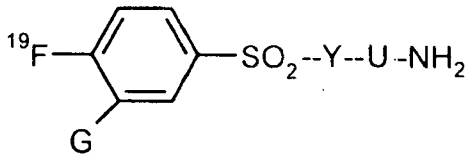
	[19]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U	K_i(nM)
IIB-a-1	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Arg-	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2	0.7
IIB-a-2	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Arg-	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2	0.25
IIB-a-3	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Arg-	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.5
IIB-a-4	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	1,4-cis-Achc-		Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.8
IIB-a-5	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Gln-		Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)	0.75
IIB-a-6	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	AOC-		Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.40
IIB-a-7	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Ava-		Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2	200
IIB-a-8	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Ava-		Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	9.6
IIB-a-9	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Ava-		Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	7.0
IIB-a-10	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Lys(Me)2-		ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	3.0
IIB-a-11	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Lys(Me)2-		ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	1.6
IIB-a-12	4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-	Arg-	Ser-	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	22.0

IIB-a-13 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	>25
IIB-a-14 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	NA
IIB-a-15 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	6.4
IIB-a-16 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	12.2
IIB-a-17 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	1.9
IIB-a-18 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.9
IIB-a-19 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.65
IIB-a-20 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.77
IIB-a-21 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)	0.6
IIB-a-22 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	9.8
IIB-a-23 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2	
IIB-a-24 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	
IIB-a-25 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	13.5
IIB-a-26 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2	0.1
IIB-a-27 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2	2.4
IIB-a-28 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2	2.4
IIB-a-29 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	2.8
IIB-a-30 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2	2.8
IIB-a-31 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	4.9
IIB-a-32 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	9.6
IIB-a-33 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2	30
IIB-a-34 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2	30
IIB-a-35 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2	31

IIB-a-36 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2	>500
IIB-a-37 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2	0.4
IIB-a-38 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu--NH_2	0.55
IIB-a-39 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.58
IIB-a-40 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	1.02
IIB-a-41 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	7.5
IIB-a-42 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2	14.2
IIB-a-43 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2	>25
IIB-a-44 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	>25
IIB-a-45 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	>25
IIB-a-46 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	>25
IIB-a-47 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2	>25
IIB-a-48 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	>25
IIB-a-49 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2	>25
IIB-a-49 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	>25
IIB-a-50 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2	>25
IIB-a-51 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2	>25
IIB-a-52 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2	0.4
IIB-a-53 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2	0.6
IIB-a-54 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2	0.4
IIB-a-55 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2	19.0
IIB-a-56 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2	45.0
IIB-a-57 3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2	>50

IIB-a-58	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2	>50
IIB-a-59	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2	>50
IIB-a-60	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2	>50
IIB-a-51	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2	NA
IIB-a-52	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2	NA
IIB-a-53	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2	NA
IIB-a-54	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2	NA
IIB-a-55	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-56	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-57	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-58	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-59	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-60	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2	NA
IIB-a-61	3,4-[19]Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2	NA

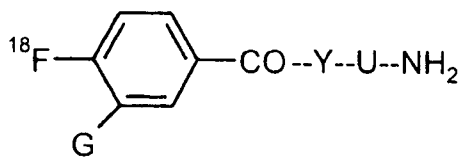
[19]F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (II) (G = 3-cyano; L = SO_2 as indicated)



	[19]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U-	K_i(nM)
IIB-a-62	4-[19]Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-	Cpa-NH_2	0.4
IIB-a-63	4-[19]Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-	Cpa-NH_2	1.1
IIB-a-64	4-[19]Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-	tbuAla-NH_2	2.5
IIB-a-65	4-[19]Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-	tbuAla-NH_2	2.5

TABLE 3

[18]F-(C_6H_4(-G))--L_2--Y--U (IIB-a-) (G = 3-cyano or 3-trifluoromethyl, L = CO as indicated)



	[18]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U

IIA-a-1 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-2 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-3 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-4 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-5 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)

IIA-a-6 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-7 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2

IIA-a-8 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-9 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-10 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-11 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-12 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-13 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-14 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-15 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-16 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-17 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-18 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

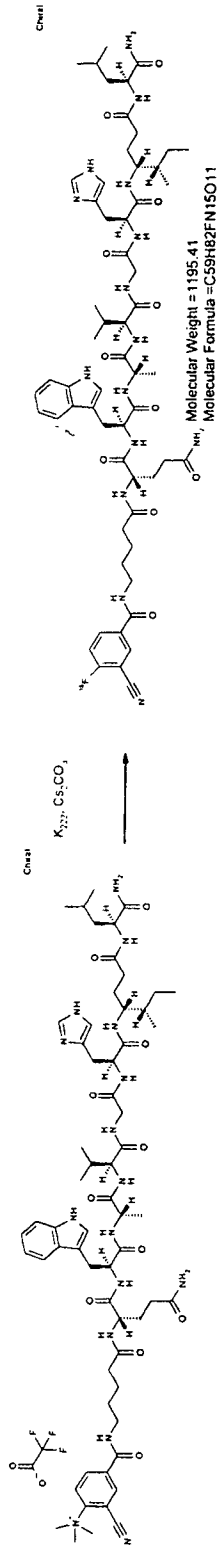
IIA-a-19 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-20 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-21 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = bond)

IIA-a-22 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Fig 13


Cmpd
Molecular Weight = 1195.41
Molecular Formula = C59H82FN15O11
K2223, Cs2CO3
Cmpd

SEQUENCE LISTING

Europäisches Patentamt
Berlin
07. SEP. 2007
Anl.: 4

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> COMPOUNDS AND METHODS FOR 18F LABELED AGENTS

<130> 53436AWO

<140>

<141>

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6) Seq ID 1: Gly (5) is N-methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 2: His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 3: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 4: His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 8: His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 17: 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 32: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 49: His(6) is N-methylated + 3 methyls and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 50: His(6) is N-methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 51: Gly (5) is N-methylated and AHMHxA between His (6) and Leu(7);
Seq 82: His(6) is methylated, and FA4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 90: His(6) is methylated, and 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 91: 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 101: His(6) is methylated, and 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-methylheptanoic acid - between His(6) and Leu(7);

<223>

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6) Seq 7: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated, Sta-Cpa after His (6);
Seq 23: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 27: Gly (5) is N-methylated and FA02010-Cpa after His (6);
Seq 34: Trp(2) is DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa after His(6) ;
Seq 35: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and Sta-cpa after His (6);
Seq 49: His(6) is N-methylated + 3 methyls and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 72: Gly (5) is N-methylated,and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 73: Gly (5) is N-methylated,and Sta-Cpa after His (6);
Seq 102: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated, and 4-Am-5MeHpA-
4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa after His(6);

<223>

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 42: His(6) is methylated and Sta-Cpa after His (6);

<223>

<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 53: Ala(5) is ßAla, His(6) is N-methylated, Cpa after Phe(7);
Seq 59: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Tha after Phe(7);
Seq 60: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Nle after Phe(7);
Seq 64: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Cpa after Phe(7);

<223>

<400> 4

Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 54: Ala(5) is ßAla, and His(6) is N-methylated;
Seq 55: Ala(5) is ßAla, and His(6) is DHis;
Seq 65: Ala(5) is ßAla, and Val(4) is N-methylated;
Seq 66: Ala(5) is ßAla, Phe(7) is N-methylated;
Seq 67: Trp(2) is DTrp, and Ala(5) is ßAla;
Seq 68: Ala(3) is DAla, and Ala(5) is ßAla;
Seq 69: Val(4) is DVal, and Ala(5) is ßAla;
Seq 70: Ala(5) is DAla, and Phe(7) is DPhe;

<223>

<400> 5

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 56: Ala(5) is ßAla, and Leu(7) is ßhLeu;
Seq 71:

<223>

<400> 6

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 57: Ala(5) is ßAla, and ILe(7) is ßhIle;

<223>

<400> 7

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 58: Ala(5) is ßAla, and Leu(7) is ßhleu , and Gly(8) is
tbuGly;

<223>

<400> 8

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 61: Ala(5) is ßAla, His(6) is N-methylated, and Gly(8) is tbuGly

<223>

<400> 9

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8)Seq 71:Ala(5) is ßAla, Ile(7) is ßhIle, and Gly(8) is tbuGly;

<223>

<400> 10

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)Seq 77: His(5) is methylated, Sta between His(5) and Leu(6);

<223>

<400> 11

Gln Trp Ala Val His Leu
1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7)Seq 28: Gly (5) is N-methylated, 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Gly(7), and Gly(7) is -tbuGly ;
Seq 30: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated,Sta between His(6) and Gly(7) and Gly(7) is -tbuGly;
Seq 33: Trp (2) is DTrp, 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Gly(7) and Gly(7) is -tbuGly;
Seq 43: His(6) is methylated,Sta between His(6) and Gly(7), and Gly(7) is -tbuGly;

<223>

<400> 12

Gln Trp Ala Val Gly His Gly
1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) sEQ 36: Trp (2) is DTrp, Sta between His(6) and Ala(7) and Ala(7) is tbuAla;

Seq 74: Gly (5) is N-methylated, Sta after His(6), and Ala(7) is tbuAla;
Seq 75: Gly (5) is N-methylated, 4-Am,5-MeHpA after His(6), and Ala(7) is tbuAla;

<223>

<400> 13

Gln Trp Ala Val Gly His Ala
1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6) SEQ 52: Ala(5) is ßAla, His (6) is N-methylated, and Tha-Cpa after His (6);

<223>

<400> 14

Gln Trp Ala Val Ala His
1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 62: Ala(5) is ßAla, His (6) is N-methylated, and Tha between His (6) and Gly(7), Gly(7) is -tbuGly;

Seq 63: Ala(5) is ßAla, His (6) is methylated, and Tha between His (6) and Gly(7), Gly(7) is -tbuGly;
<223>

<400> 15

Gln Trp Ala Val Ala His Gly
1 5

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 13 de marzo de 2008 (13.03.2008)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2008/028688 A3**

(51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 51/08 (2006.01) **A61K 51/04** (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01) **C07C 255/58** (2006.01)
(21) **Número de solicitud internacional**: PCT/EP2007/008042
(22) **Fecha de presentación internacional**: 07 de septiembre de 2007 (07.09.2007))
(25) **Idioma de la presentación**: inglés
(26) **Idioma de la publicación**: inglés
(30) **Fecha de prioridad:**
06090166.7 del 08 de septiembre de 2006 (08.09.2006) EP
07090079.0 del 23 de abril de 2007 (23.04.2007) EP
(71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).
(72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante** *(solamente para US):* **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Bornemannstrasse 6, 13357 Berlin (DE). **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE]; Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin (DE). **BRUMBY, Thomas** [DE/DE]; Lepsiusstrasse 60, 12163 Berlin (DE). **SÜLZLE, Detlef** [DE/DE]; Olafstrasse 88, 13467 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE). **GRAHAM, Keith** [GB/DE]; Anklamer Strasse 18, 10115 Berlin (DE). **KARRAMKAM, Myléne** [FR/FR]; 7 lot Cassiopée, F-97122 Dupuy (FR). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstrasse 308, CH-8045 Zürich (CH).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional
- antes del vencimiento de la fecha límite para modificar las reivindicaciones y será vuelto a publicar en caso de recibir modificaciones

- con listado de secuencias que es parte de la descripción y se publica electronicamente en forma separada y disponible a pedido ante la Oficina Internacional.

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations") al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

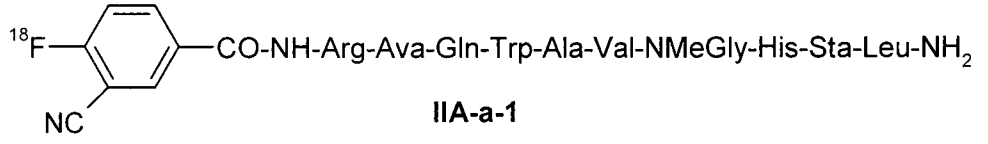
(88) Fecha de la publicación del informe internacional de búsqueda: 13 de noviembre de 2008

---

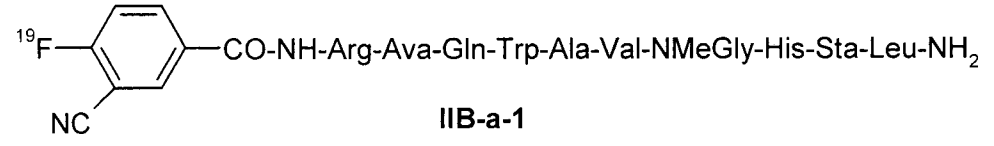
(54) Título: AGENTES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS MARCADOS CON ^{18}F Y MÉTODOS RELACIONADOS

(57) Resumen:

HPLC de IIA-a-1 (traza radiométrica) y IIB-a-1 (detector UV) de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría



IIA-a-1



IIB-a-1

IIA-a-1 (traza radiométrica)

IIB-a-1 (traza UV)

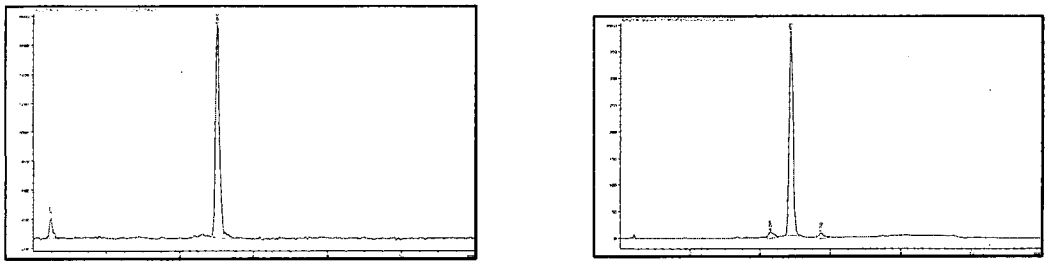


Fig. 2

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos adecuados para ser marcados o ya marcados radioactivamente con ^{18}F, métodos para obtener dichos compuestos y uso de tales compuestos como agentes de diagnóstico por imágenes. Dichos compuestos marcados se caracterizan por presentar la Fórmula II, en donde los sustituyentes G, Q, L, Y y U tienen el significado definido en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

AGENTES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS MARCADOS CON ^{18}F Y MÉTODOS RELACIONADOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos apropiados para radiomarcar o que ya están radiomarcados con halógenos, más específicamente con ^{18}F, con un método para preparar estos compuestos, con una composición que comprende estos compuestos, con su uso para el diagnóstico por imágenes, con un conjunto de elementos que comprende un recipiente sellado que contiene una cantidad predeterminada de estos nuevos compuestos, con compuestos de este tipo para usar como medicamentos, como agentes de diagnóstico por imágenes, y más específicamente como agentes de diagnóstico por imágenes para tomografía por emisión de positrones.

ANTECEDENTES TÉCNICOS

Durante los últimos años ha aumentado el uso de análisis *in vivo* por tomografía por emisión de positrones (PET). La PET es una herramienta médica y de investigación. Se usa en gran medida en la oncología clínica, para el diagnóstico médico por imágenes de tumores y la búsqueda de metástasis, y para el diagnóstico clínico de determinadas enfermedades difusas del cerebro, tales como aquellas que provocan diversos tipos de demencias. Para realizar el diagnóstico por imágenes *in vivo* de trastornos se usan radiomarcas que consisten en un radionucleido unido en forma estable a una bio-

molécula.

Cuando se diseña un marcador radiofarmacéutico efectivo para usar como agente de diagnóstico, es imperativo que la droga tenga propiedades de direccionamiento y farmacocinéticas *in vivo* apropiadas. Además, Fritzberg *et al.* (*J. Nucl. Med.*, 1992, 33:394) indican que la química del radionucleido y sus enlaces asociados disminuyen la necesidad de optimizar la unión y la marca de modificaciones químicas de la biomolécula que actúa como vehículo, diluyente, excipiente o coadyuvante. Por ende, el tipo de radionucleido, el tipo de biomolécula y el método usado para unirlos unos con otros puede tener un efecto crucial sobre las propiedades de la radiomarca.

Los péptidos son biomoléculas que tienen una función crucial en muchos procesos fisiológicos, incluyendo acciones como neurotransmisores, hormonas y antibióticos. Las investigaciones han demostrado su eficacia en campos tales como la neurociencia, la inmunología, la farmacología y la biología celular. Algunos péptidos pueden actuar como mensajeros químicos. Se unen a receptores en la superficie de la célula blanco, y el efecto biológico del ligando es transmitido al tejido blanco. Por lo tanto, es posible explotar la propiedad de unión específica del ligando con el receptor marcando el ligando con un radionucleido. En teoría, la afinidad elevada del ligando por el receptor facilita la retención del

ligando radiomarcado en los tejidos que expresan el receptor. Sin embargo, aún se están investigando cuáles péptidos pueden marcarse con efectividad y bajo qué condiciones ha de ocurrir la marca. Es bien conocido que la especificidad del ligando peptídico por el receptor puede alterarse durante la reacción química. Entonces, es necesario determinar una construcción peptídica óptima.

Los tumores sobreexpresan diversos tipos de receptores a los cuales se une específicamente el péptido. Boerman *et al.* (*Seminar in Nuclear Medicine*, 30(3) Julio de 2000; pp 195-208) proporcionan una lista no exhaustiva de péptidos que se unen a una receptor que participa en los tumores, es decir, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la unión de la bombesina al receptor del péptido liberador de gastrina (GRP), la gastrina, la colecistoquinina (CCK) y la calcitonina.

Los radionucleidos usados en el análisis de PET típicamente son isótopos con vidas medias breves, tales como ^{11}C (aproximadamente 20 minutos), ^{13}N (aproximadamente 10 minutos), ^{15}O (aproximadamente 2 minutos), ^{68}Ga (aproximadamente 68 minutos) o ^{18}F (aproximadamente 110 minutos). Debido a sus vidas medias breves, es necesario que los radionucleidos se produzcan en un ciclotrón que no esté muy alejado del dispositivo que realice el análisis PET en términos de tiempo de distribución. Estos radionucleidos se incorporan en

compuestos con actividad biológica o biomoléculas, que cumplen la función de transportar el radionucleido hacia el sitio deseado en el cuerpo, p.ej., un tumor.

La unión del radionucleido con la biomolécula se realiza a través de diversos métodos que resultan en la presencia o no de un conector entre el radionucleido y la biomolécula. Por consiguiente, se conocen diversos conectores. C. J. Smith *et al.* ("*Radiochemical investigations of ^{177}Lu-DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH$_2$: an in vitro/in vivo assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells*". *Nucl. Med. Bio.*, 30(2):101-9; 2003) describen bombesina radiomarcada, donde el conector es DOTA-X, donde X es un enlace de carbono. Sin embargo, la radiomarca, ^{177}Lu (con una vida media de 6,5 días), no coincide con la vida media de la bombesina nativa, lo que tiene como consecuencia que la ^{177}Lu-DOTA-X-bombesina no sea una radiomarca apropiada para el diagnóstico por imágenes de tumores.

E. Garcia Garayoa *et al.* ("*Chemical and biological characterization of new Re(CO)$_3$/[^{99m}Tc](CO)3 bombesin Analogues*". *Nucl. Med. Biol.*, 17-28; 2007) describen un separador entre el radionucleido [^{99m}Tc] y la bombesina, donde el separador es -β-Ala-β-Ala y ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoico. E. Garcia Garayoa *et al.* Concluyen que el separador diferente no tiene un efecto significativo sobre la estabilidad o la afinidad por el receptor.

Los conectores indicados con anterioridad han sido diseñados específicamente para un tipo específico radionucleido, y determinan el tipo y las condiciones químicas del método de radiomarca.

Más recientemente, se han conjugado péptidos con un quelante macrocíclico para realizar una radiomarca con ^{64}Cu, ^{86}Y y ^{68}Ga para aplicaciones de PET. Sin embargo, estos radionucleidos interactúan con el catabolismo *in vivo*, lo que resulta en efectos fisiológicos indeseables y en la unión del quelado.

La reacción de fluoración nucleofílica aromática con ^{18}F es de gran importancia para los radiofármacos marcados con ^{18}F que se usan como agentes para el diagnóstico por imágenes *in vivo* para atacar y visualizar enfermedades, por ejemplo, tumores sólidos o enfermedades cerebrales. Un objetivo técnico muy importante del uso de radiofármacos marcados con ^{18}F es la preparación y la administración rápida del compuesto radiactivo, debido al hecho de que los isótopos de ^{18}F tienen una vida media corta, de aproximadamente sólo 111 minutos.

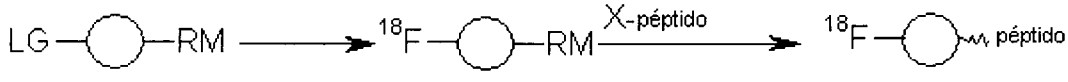
Los compuestos marcados con ^{18}F están ganando importancia debido a su disponibilidad, y también debido al desarrollo de métodos para marcar biomoléculas. Se ha demostrado que algunos compuestos marcados con ^{18}F producen imágenes de gran calidad. Adicionalmente, la vida media más larga del

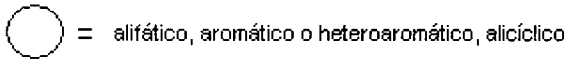
^{18}F permitiría tiempos de diagnóstico por imágenes más prolongados, y permitiría la preparación de lotes de radiomarcas para múltiples pacientes, y para entregar la marca a otras instituciones, lo que ampliaría la disponibilidad de la técnica para investigaciones clínicas. Adicionalmente, se ha observado que el desarrollo de cámaras para PET y la disponibilidad de la instrumentación en muchos centros de PET están creciendo. Por lo tanto, es cada vez más importante desarrollar nuevas marcas con ^{18}F.

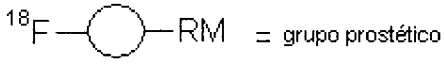
La reacción de fluoración nucleofílica aromática con ^{18}F es muy importante para los radiofármacos marcados con ^{18}F que se usan como agentes para el diagnóstico por imágenes *in vivo* para atacar y visualizar enfermedades, por ejemplo, tumores sólidos.

Se han publicado diversos métodos de radiofluoración usando distintos precursores o materiales iniciales para obtener péptidos marcados con ^{18}F. Debido al menor tamaño de los péptidos, comúnmente pueden obtenerse relaciones entre blanco y fondo más altas, y eliminaciones de la sangre rápidas con péptidos radiomarcados. Por consiguiente, los isótopos de tomografía por emisión de positrones (PET) de vida corta son candidatos potenciales para péptidos de marca. Entre una cantidad de nucleidos que emiten positrones, el flúor 18 parece ser el mejor candidato para marcar péptidos en virtud de sus características físicas y nucleares favora-

bles. La mayor desventaja de la marca de péptidos con ^{18}F es la preparación laboriosa y prolongada de los agentes de marca con ^{18}F. Debido a la naturaleza compleja de los péptidos y los diversos grupos funcionales asociados con la estructura primaria, los péptidos marcados con ^{18}F no se preparan por fluoración directa. Por ende, las dificultadas asociadas con la preparación del péptido marcado con ^{18}F se aliviaron con el uso de grupos prostéticos, tal como se indicará más adelante. En la literatura se han propuesto varios grupos prostéticos, incluyendo N-succinimidil-4-[^{18}F] fluorobenzoato, m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobencil)-benzamida, N-(p-[^{18}F]fluorofenil) maleimida y 4-[^{18}F] fluorofenacilbromuro. En casi todas las metodologías usadas actualmente para la marca de péptidos y proteínas con ^{18}F se utilizan ésteres activos del sintón marcado con flúor.







RM = porción reactiva

LC = grupo saliente que puede ser reemplazado por ^{18}F

X = grupo funcional para la reacción con RM

Okarvi *et al.* (*"Recent progress in fluorine-18 labeled peptide radiopharmaceuticals"*. *Eur. J. Nucl. Med.*, Julio de 2001; 28(7):929-38)) presentan una revisión de los desarro-

llos recientes en los péptidos con actividad biológica marcados con ^{18}F usados en PET.

La publicación de Xianzhong Zhang *et al.* ("*^{18}F-labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer*". *J. Nucl. Med.*, 47(3):492-501 (2006)) se relaciona con el método de 2 pasos detallado con anterioridad. Se marcó [Lys3]bombesina ([Lys3]BBN) y ácido aminocaproico-bombesina(7-14) (Aca-BBN(7-14)) con ^{18}F, mediante la unión del grupo amino Lys3 y el grupo amino Aca, respectivamente, con N-succinimidil-4-^{18}F-fluorobenzoato (^{18}F-SFB) bajo condiciones ligeramente básicas (pH 8,5). Desafortunadamente, la ^{18}F-FB-[Lys3]BBN obtenida es relativamente inestable desde el punto de vista metabólico, lo que resulta en una reducción de la extensión del uso de la ^{18}F-FB-[Lys3]BBN en la realización de un diagnóstico por imágenes confiable del tumor.

La publicación de Thorsten Poethko *et al.* ("*Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F-labeled RGD and octreotide analogs*". *J. Nucl. Med.*, Mayo de 2004; 45(5):892-902) se relaciona con un paso de 2 pasos para marcar RGD y análogos de octreótido. El método descripto comprende los pasos de radiosíntesis del aldehído o la cetona marcada con ^{18}F, y unión quimioselectiva del aldehído o la cetona marcada con ^{18}F con el péptido funcionalizado con aminooxilo.

Thorsten Poethko *et al.* ("*First ^{18}F-labeled tracer suitable for routine clinical imaging of somatostatin receptor-expressing tumors using positron emission tomography*". Clin. Cancer Res., 1° de Junio de 2004; 10(11):3593-606) aplican el método de 2 pasos para la síntesis de análogos de Tyr(3)-octreotato (TOCA) carbohidratados marcados con ^{18}F con una farmacocinética optimizada, apropiados para el diagnóstico clínico por imágenes de rutina del receptor de somatostatina (sst).

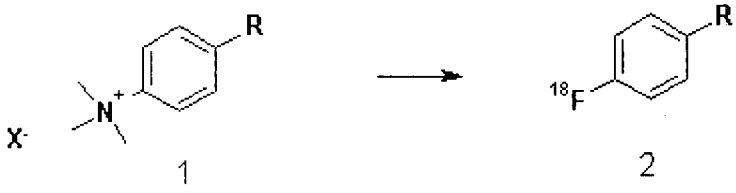
WO 2003/080544 A1 y WO 2004/080492 A1 se relacionan con métodos de radiofluoración de péptidos con actividad biológica para diagnóstico por imágenes donde se usa el método de 2 pasos indicado con anterioridad.

El aspecto más crucial en el tratamiento exitoso de cualquier cáncer es la detección temprana. Del mismo modo, resulta crucial el diagnóstico apropiado del tumor y las metástasis.

La aplicación de rutina de péptidos marcados con ^{18}F para el diagnóstico cuantitativo por imágenes *in vivo* de tejidos que expresan un receptor y la cuantificación del estado del receptor usando PET se ve limitada por la falta de métodos de radiofluoración apropiados, que permitan una síntesis de rutina a gran escala de péptidos marcados con ^{18}F. Existe una necesidad clara de un método de radiofluoración que pueda ponerse en práctica rápidamente, sin que el pépti-

do pierda afinidad de unión por el receptor y esto resulte en una imagen positiva (con un fondo reducido), donde la radiomarca sea apropiada y presente propiedades de eliminación mejoradas

Las conversiones de derivados de trimetilamonio benceno mono (principalmente) sustituidos (**1**) en derivados de [^{18}F]-fluoro-benceno sustituidos (**2**), que pueden servir como fármacos per se, o como grupos prostéticos para la marca con ^{18}F de moléculas pequeñas y grandes, han sido descriptas en la literatura (Irie *et al.* 1982, *Fluorine Chem.*, 27, (1985), 117-191; Haka *et al.* 1989) (véase el esquema 1).



1 2

Esquema 1

Solamente hay unas pocas publicaciones sobre reacciones de fluoración nucleofílica aromática con ^{18}F de derivados aromáticos de trimetil amonio sustituidos que contengan dos o más sustituyentes además de la porción de trimetilamonio:

Oya *et al.* trataron triflato de [2-cloro-5-(2-dimetil-carbamil-fenilsulfanil)-4-nitro-fenil]-trimetil-amonio con [^{18}F] fluoruro de potasio y obtuvieron el compuesto marcado con ^{18}F deseado (*J. Med. Chem.*, 2002, 45(21):4716-4723).

Li *et al.* describen la reacción de fluoración con ^{18}F de triflato de 4-(N,N,N-trimetilamonio)-3-ciano-3'-iodo-

benzofenona (*Bioconjugate Chemistry*, 2003, 14(2):287-294).

Enas *et al.* convierten triflato de (2,2-dimetil-1,3-dioxo-indan-5-il)-trimetil-amonio en el compuesto marcado con ^{18}F deseado (*J. Fluorine Chem.*, 1993, 63(3):233-41).

Seimbille *et al.* y otros grupos han marcado exitosamente triflato de (2-cloro-4-nitro-fenil)-trimetil-amonio con ^{18}F (*J. Labeled Compd.Radiopharm.*,2005, 48, 11:829-843).

Ha sido posible marcar exitosamente triflato de (2-benciloxi-4-formil-fenil)-trimetil-amonio con ^{18}F a una temperatura elevada (130°C), de acuerdo con Langer *et. al.* (*Bioorg. Med. Chem.*, EN; 9; 3; 2001:677-694).

Lang *et al.* han radiomarcado triflato de trimetil-(2-metil-4-pentametilfenil metoxicarbonil-fenil)-amonio usando [^{18}F] fluoruro de potasio (*J.Med.Chem.*, 42, 9, 1999:1576-1586).

Amokhtari *et al.* (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*; S42, 1 (1999):S622-S623) marcaron triflato de trimetil-(4-nitro-naftalen-1-il)-amonio con ^{18}F.

Lemaire *et al.* convirtieron triflato de (2-formil-5-metoxi-fenil)-trimetil-amonio en el producto marcado con ^{18}F deseado (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001:S857-S859).

VanBrocklin *et al.* describen la marca con ^{18}F de triflato de (2-bromo-4-nitro-fenil)-trimetil-amonio (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 44; 2001:S880-S882); y

Cetir Centre Medic describe la marca exitosa con ^{18}F de

triflato de (5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-trimetil-amonio (EP 1 563 852 A1).

D. A. Sutton *et al.* ("*Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniumbenzene iodide, a protein-solubilizing agent*", *Biochem. J.*, 1972, 130:589-595) describen derivados modelo que consisten en un benceno sustituido con trimetilamonio, un grupo nitro que sustrae electrones y una glicina, una fenilalanina o una acetiltirosina.

C. Lemaire *et al.* ("*Highly enantioselective synthesis of no-carrier-added 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa by chiral phase-transfer alquilation*", *Eur. J. Org. Chem.*, 2004:2899-2904) describen 2-[^{18}F]fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído, que se usará para preparar 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa.

L. Lang *et al.* ("*Development of fluorine-18-labeled 5-HT_{1A} antagonists*", *J. Med. Chem.*, 1999, 42(9):1576-1586) describen la converisón de pentametil 4-(trifluormetansulfonato de trimetilamonio)benzoato y pentametil 3-metil-4-(trifluormetansulfonato de trimetilamonio)benzoato en el cloruro de benzoilo sustituido con ^{18}F respectivo, que luego se une con WAY 100635 (N-{2-[4-(2-metoxifenil)-piperazino]etil}-N-(2-piridil)ciclohexancarboxamida).

S. Oya *et al.* ("*New PET imaging agent for the serotonin transporter: [^{18}F]ACF (2-[(-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio]-N,N-dimethyl-benzenmethanamine)*", *J. Med. Chem.*, 2002, 45:4716-4723) describen la conversión de tri-

fluorometansulfonato de [2-cloro-5-(2-dimetilaminocarbonil-feniltio)-4-nitro-fenil]trimetilamonio en el compuesto sustituido con ^{18}F respectivo.

M. J. Al-Darwich *et al.* ("*Enantioselective synthesis of non-carrier-added (n.c.a.) (S)-4-chloro-2-[^{18}F]fluorophenylalanine and (S)-(α-metil)-4-chloro-2-[18F]fluorophenylalanine*", *J. Fluorine Chem.*, 1996, 80:117-124) describen la reacción de triflato de 4-cloro-2-trimetilamoniobenzaldehído con 4-cloro-2-[^{18}F]fluorobenzaldehído, que luego se hacen reaccionar para obtener los compuestos del título.

Y. Seimbille *et al.* ("*Fluorine-18 labeling of 6,7-disubstituted anilinochinazoline derivatives for positron emission tomography (PET) imaging of tyrosine kinase receptors: synthesis of ^{18}F-Iressa and related molecular probes*", *J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 2005, 48:829-843, *i.a.*, describen la reacción de trifluorometansulfonato de 3-cloro-4-trimetilamonio nitrobenceno para obtener 3-cloro-4-[^{18}F]flouroanilina a través de 3-cloro-4-[^{18}F]fluoro-nitrobenceno.

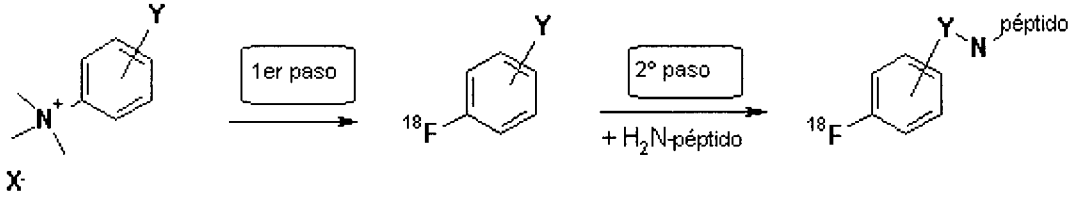
WO 2002/44144 A1 se relaciona con una reacción nucleofílica para preparar agentes radiomarcados para el diagnóstico por imágenes usando una reacción de flúor [^{18}F] con compuestos de trimetilamoniobenceno.

WO 2006/083424 A2 se relaciona con compuestos radiomarcados con [^{18}F] y su fabricación.

La mayoría de estos derivados aromáticos marcados con ^{18}F mencionados, que contienen dos o más sustituyentes adicionales, no pueden unirse a funcionalidades químicas tales como aminas, tioles, ácidos carboxílicos, fenoles, u otros grupos químicos de moléculas complejas, tales como péptidos, sin realizar transformaciones adicionales.

En todas las publicaciones conocidas, la marca con ^{18}F de radiofármacos más complejos tiene lugar en una estrategia de dos o más pasos (véase el esquema 2, artículo de revisión: *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, 28:929-938).

Para estos tipos de marca con ^{18}F también se usan derivados monosustituidos de trimetilamonio benceno, que se hacen reaccionar en un primer paso con [^{18}F] fluoruro de potasio para obtener derivados de [^{18}F]-fluoro-benceno. Después, estos compuestos se unen en un segundo paso a moléculas más grandes y más complejas, tales como péptidos, moléculas pequeñas o nucleótidos (véase el esquema 2).



péptido marcado con ^{18}F

Y = grupo químico funcional para realizar la unión a péptidos

Esquema 2

El 4-[^{18}F]fluorobenzaldehído ha sido usado especialmen-

te en muchos ejemplos de marca de moléculas complejas con ^{18}F (por ejemplo, *J. Nucl. Med.*, 2004, 45(5):892-902). Pero también, otros ejemplos conocidos son el N-succinimidil-8-[4'-[^{18}F]fluorobencilamino]suberato (*Bioconjugate Chem.*, 1991, 2:44-49), el bromuro de 4-[^{18}F]fluorofenacilo y el 3-[^{18}F]fluoro-5-nitrobenzimidato (*J. Nucl. Med.*, 1987, 28:462-470), la m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobencil)-benzamida (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 1989, 26:287-289,), la *N*-{4-[4-[^{18}F]fluorobenciliden(aminooxi)-butil}-maleimida (*Bioconjugate Chem.*, 2003, 14:1253-1259), la [^{18}F]*N*-(4-fluorobencil)-2-bromoacetamida (*Bioconjugate Chem.*, 2000, 11:627-636) y la [^{18}F]-3,5-difluorofenil azida (y 5 derivados) (*J. Org. Chem.*, 1995, 60:6680-6681). La marca de péptidos con ^{18}F a través de para-[18F]-fluorobenzoatos también es un método muy común para unir el ácido correspondiente con agentes activadores adicionales (tales como 1,3-diciclohexil-carbodiimida/1-hidroxi-7-azabenzotriazol (DCC/HOAt) o N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolil[4,5]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metan-aminio (HATU/DIPEA, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2002, 29:754-759), o con N-succinimidil 4-[^{18}F]fluorobenzoato aislado (*Nucl. Med. Biol.*, 1996, 23:365).

Ninguno de estos compuestos y ninguno de los otros compuestos publicados permite una marca directa (de un paso) de los péptidos con flúor ^{18}F.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es el desarrollo de una técnica práctica y suave para realizar la marca con ^{18}F de moléculas tales como, p.ej., péptidos, oligonucleótidos o pequeñas moléculas que servirán como agentes de direccionamiento, y para proporcionar métodos de radiofluoración para obtener radiomarcas basados en péptidos con especificidad por receptores para detectar tumores.

Resumen de la Invención:

El objeto de la presente invención se explica como se detalla en la presente más adelante.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos que tienen la Fórmula química general A (Fórmula química general I), en donde K = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- y a sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de los mismos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para uso farmacéutico. Estos compuestos son precursores para marcaje en un paso único más preferentemente radiomarcado para generar los compuestos novedosos de acuerdo al segundo aspecto de la presente invención.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a compuestos novedosos (radiofármacos, marcados con ^{18}F), que tienen la Fórmula química general A, en donde K = W (Fórmula química general II) y a sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de los mismos, hidratos, complejos, ésteres,

amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

Los compuestos que tienen la Fórmula química general A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} (Fórmula química general I), se pueden convertir en compuestos que tienen la Fórmula química general A, en donde K = W (Fórmula química general II), por medio de una reacción de marcaje en un solo paso más preferentemente radiomarcado con un isótopo de flúor, más específicamente con ^{18}F.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método en un solo paso de marcaje más preferentemente radiomarcado de compuestos que tienen la Fórmula química general A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-}, con el objetivo de llegar a compuestos que tienen la Fórmula química general A, en donde K = W.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a composiciones, más preferentemente a composiciones de diagnóstico, que comprenden un compuesto que tienen la Fórmula química general A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-}, o sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de los mismos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para uso farmacéutico y un portador, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable para uso farmacéutico. De acuerdo a este cuarto aspecto la presente invención se refiere además a composiciones, más preferentemente composi-

Patente de Invención

09/23386

2/3

ciones de diagnóstico, que comprenden un compuesto radiomarcado que tiene la Fórmula química general A, en donde K = W, o sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de los mismos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para uso farmacéutico y un portador, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable para uso farmacéutico.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un método de diagnóstico por imágenes de enfermedades, el método comprende la introducción en un paciente de una cantidad que puede ser detectada de un compuesto marcado que tiene la Fórmula química general A, en donde K = W, o sales aceptables para uso farmacéutico de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo.

Un sexto aspecto de la presente invención se refiere a un conjunto de elementos para preparar una preparación radiofarmacéutica, el mencionado conjunto de elementos comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada del compuesto de Fórmula A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-}, o sales aceptables para uso farmacéutico de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo y además de manera opcional un portador, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable provisto como una mezcla con el compuesto que tie-

ne la Fórmula química general I o independientemente para la fabricación de un compuesto que tienen Fórmula química general II. Más preferentemente, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos que comprende un compuesto o composición, como se define en la presente más arriba, en forma de polvo, y un recipiente que contiene un solvente apropiado para preparar una solución del compuesto o composición para la administración a un animal, incluso un ser humano.

Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto que tiene Fórmula química general A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} o W, o de sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo aceptables para uso farmacéutico aceptables para el utilizar como medicamento y, si K = W, para el uso como agente de diagnóstico por imágenes y más específicamente para el uso como agente de imágenes de PET.

Un octavo aspecto de la presente invención se refiere a un uso de un compuesto que tiene Fórmula química general A, en donde K = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} o W, o sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo aceptables para uso farmacéutico para la fabricación de un medicamento, más específicamente para la fabricación de un agente de diagnóstico por imágenes y más específicamente para la fabricación de

un agente de diagnóstico por imágenes para obtener imágenes de tejidos en un sitio blanco con el uso de un agente de imágenes.

Un noveno aspecto de la presente invención se refiere a análogos de bombesina que se unen específicamente a receptores GRP humanos presentes en tumor de próstata, tumor de mama y metástasis. En una forma de realización preferida, el análogo de bombesina es un péptido que tiene secuencia entre Seq ID 1 y Seq ID 102 o aquellas secuencias descritas más abajo.

Otros aspectos de la presente invención están dirigidos a métodos e intermediarios útiles para sintetizar compuestos para imágenes de tumores que tienen la Fórmula química general I y II como se describe en la presente más abajo.

Descripción detallada de la Invención:

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con entre 1 y 20 átomos de carbono tal como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. Los grupos alquilo también pueden ser sustituidos, tal como con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 o grupos arilo C_6-C_{12} (que, internamente, también pueden estar susti-

tuidos, tal como con entre 1 y 3 átomos de halógeno). Más preferentemente el alquilo es alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_4.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "cicloalquilo" solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena mono- o bicíclica de un grupo alquilo con entre 3 y 20 átomos de carbono tal como, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Más preferentemente el cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquilo C_5-C_8, más preferentemente cicloalquilo C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "heterocicloalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos que tienen entre 3 y 20 átomos de mono- o bi-anillo de un cicloalquilo; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígenos, nitrógeno o azufre. Más preferentemente el heterocicloalquilo es heterocicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_5-C_8 o heterocicloalquilo C_5-C_{14}, más preferentemente heterocicloalquilo C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "aralquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo tal como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, fenilbutilo y difeniletilo.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "ariloxi" se refieren a grupos arilo que tienen un oxígeno a través del cual el radical se une a un núcleo, ejemplos de los mismos son los fenoxi.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se definen de manera similar como para alquilo, pero contienen al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, respectivamente. Más preferentemente alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo inferior no ramificado o ramificado" tendrá el siguiente significado: un radical monovalente o divalente de cadena lineal o ramificada, sustituido o no sustituido, que fundamentalmente consisten en carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación y que tiene entre uno y ocho átomos de carbono, p.ej., pero que no se limita a metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), *n*-heptilo y similares.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "aralquenilo" se refieren a estructuras aromáticas (arilo) acopladas a alquenilo tal como se define más arriba.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alcoxi (o alquiloxi), ariloxi, y aralqueniloxi" se refieren a grupos alquilo, arilo, y aralquenilo respectivamente unidos por un átomo de oxígeno, con la porción alquilo, arilo, y aralquenilo que son como se definen más arriba.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "sales de ácidos inorgánicos u orgánicos", "ácido inorgánico" y "ácido orgánico" se refiere a ácidos minerales, que incluye, pero no se limita a: ácidos tales como ácido carbónico, nítrico, fosfórico, clorhídrico, perclórico o sulfúrico o sales ácidas de los mismos tal como sulfato ácido de potasio, o a ácidos orgánicos apropiados que incluyen, pero no se limita a: ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoracético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, fantoténico, toluensulfónico, trifluormetanosulfónico y sulfanílico, respectivamente.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "arilo" solo

o como la parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción anular, preferentemente entre 6 y 10 carbonos en la porción anular, tal como fenilo, naftilo o tetrahidronaftilo.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "heteroarilo" solo o como parte de otro de grupo, se refiere a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos anulares; 6, 10 ó 14 π (pi) electrones compartidos en una disposición cíclica; y contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde ejemplos de grupos heteroarilo son: grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4a*H*-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

Cada vez que se use el término sustituido, tiene como intención indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indi-

cado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que los resultados de la substitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente resistente para soportar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación a una composición farmacéutica. Los grupos sustituyentes se pueden seleccionar entre átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 o grupos arilo C_6-C_{12} (que, internamente, también pueden estar sustituidos, tal como con entre 1 y 3 átomos de halógeno).

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "isótopo de flúor" (F) se refiere a todos los isótopos del elemento atómico flúor. El isótopo de flúor (F) se selecciona del isótopo radioactivo o no radioactivo. El isótopo de flúor radioactivo se selecciona de ^{18}F. El isótopo de flúor no radioactivo "frío" se selecciona de ^{19}F.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "prodroga" se refiere a cualquier compuesto unido en forma covalente, que libera el fármaco parental activo de acuerdo a la fórmula II.

El término "prodroga" como se usa a lo largo de este

texto se refiere a los derivados aceptables para uso farmacéutico tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del derivado es la droga activa como se define en los compuestos fórmula (I). La referencia de Goodman y Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8 ed, McGraw-HiM, Int. Ed. 1992, "*Biotransformation of Drugs*", p 13 a 15) que describe prodrogas en forma general se incorpora a la presente. Las prodrogas de un compuesto de la presente invención se preparan por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se clivan, o en la manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto parental. Entre las prodrogas de los compuestos de la presente invención se incluyen en aquellos compuestos en donde p.ej. un grupo hidroxilo, tal como el grupo hidroxilo en el átomo de carbono asimétrico,o un grupo amino se une a cualquier grupo que, cuando la prodroga se administra a un paciente, se cliva para formar un hidroxilo libre o amino libre, respectivamente.

Se describen ejemplos típicos de prodrogas por ejemplo en WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792 que se incorporan todas como referencia en la presente.

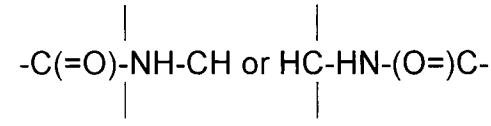
Las prodrogas se caracterizan por excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad aumentada y se metabolizan rápidamente *in vivo* en los inhibidores activos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la

invención y en las reivindicaciones, los términos "secuencia de aminoácidos" y "péptido" se definen en la presente como una poliamida que se puede obtener por (poli)condensación de al menos dos aminoácidos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "aminoácido" significa cualquier molécula que comprende al menos un grupo amino y al menos un grupo carboxilo, pero el cual no tiene ningún enlace peptídico en la molécula. En otras palabras, un aminoácido es una molécula que tiene un ácido carboxílico funcional y un nitrógeno amínico que tiene al menos un hidrógeno libre, preferentemente en posición alfa, pero sin enlace amida en la estructura de la molécula. De esta manera, un dipéptido que tiene un grupo amino libre en el N-terminal y un grupo carboxilo libre en el C-terminal no será considerado como un simple "aminoácido" en la definición anterior. El enlace amida entre dos residuos de aminoácidos adyacentes el cual se obtiene a partir de una dada condensación, se define como "enlace peptídico". De manera opcional, los átomos de nitrógeno del esqueleto de la poliamida (indicados más arriba como NH) se pueden alquilar en forma independiente, p.ej., con $-C_1-C_6$-alquilo, preferentemente CH_3.

Un enlace amida como se usa en la presente se refiere a cualquier enlace covalente que tiene la estructura.



en donde el grupo carbonilo es provisto por una molécula y el grupo NH es provisto por la otra molécula a ser unida. Los enlaces amida entre dos residuos adyacentes de aminoácidos que se obtienen a partir de dicha policondensación se definen como "enlace peptídico". De manera opcional, los átomos de nitrógeno del esqueleto de la poliamida (indicados más arriba como NH) se pueden alquilar de forma independiente, p.ej.,con $-C_1-C_6$-alquilo, preferentemente $-CH_3$.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, un residuo de aminoácido deriva a partir del aminoácido correspondiente por formación de un enlace peptídico con otro aminoácido.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, una secuencia de aminoácidos puede comprender residuos de aminoácidos producidos en forma natural y/o aminoácidos sintéticos / artificiales, residuos de aminoácidos proteinogénicos y/o no proteinogénicos. Los residuos de aminoácido no proteinogénicos adicionalmente se pueden clasificar como (a) homo análogos de aminoácidos proteinogénicos, (b) β-homo análogos de residuos de aminoácidos proteinogénicos y (c) otros residuos no proteinogénicos de aminoácidos.

Por consiguiente, los residuos de aminoácidos pueden

derivar de los aminoácidos correspondientes, por ejemplo, a partir de

- aminoácidos proteinogénicos, en particular Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lis, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val; o
- aminoácidos no proteinogénicos, tales como

ohomo análogos de aminoácidos proteinogénicos en donde la cadena lateral se ha extendido con un grupo metileno, por ejemplo, homoalanina (Hal), homoarginina (Har), homocisteína (Hcy), homoglutamina (Hgl), homohistidina (Hhi), homoisoleucina (Hil), homoleucina (Hle), homolisina (Hly), homometionina (Hme), homofenilalanina (Hph), homoprolina (Hpr), homoserina (Hse), homotreonina (Hth), homotriptofano (Htr), homotirosina (Hty) y homovalina (Hva);

oanálogos β-homo de aminoácidos proteinogénicos en donde un grupo metileno se ha insertado entre el carbono α y el grupo carboxilo para obtener β aminoácidos, por ejemplo β-homoalanina (βHal), β-homoarginina (βHar), β-homoasparagina (βHas), β-homocisteína (βHcy), β-homoglutamina (βHgl), β-homohistidina (βHhi), β-homoisoleucina (βHil), β-homoleucina (βHle), β-homolisina (βHly), β-homometionina (βHme), β-homofenilalanina (βHph), β-homoprolina (βHpr), β-homoserina (βHse), β-homotreonina (βHth), β-homotriptofano (βHtr), β-

homotirosina (βHty) y β-homovalina (βHva);

otros aminoácidos no proteinogénicos, p.ej., ácido α-aminoadípico (Aad), ácido β-aminoadípico (βAad), ácido α-aminobutírico (Abu), ácido α-aminoisobutírico (Aib), β-alanina (βAla), ácido 4-aminobutírico (4-Abu), ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminohexanóico (6-Ahx), ácido 8-aminooctanóico (8-Aoc), ácido 9-aminononanóico (9-Anc), ácido 10-aminodecanóico (10-Adc), ácido 12-aminododecanóico (12-Ado), ácido α-aminosubérico (Asu), ácido azetidina-2-carboxílico (Aze), β-ciclohexilalanina (Cha), aitrulina (Cit), dehidroalanina (Dha), ácido γ-carboxiglutámico (Gla), α-ciclohexilglicina (Chg), propargilglicina (Pra), ácido piroglutámico (Glp), α-*ter*-butilglicina (Tle), 4-benzoilfenilalanina (Bpa), δ-hidroxilisina (Hyl), 4-hidroxiprolina (Hyp), alo-isoleucina (aIle), lantionina (Lan), (1-naftil)alanina (1-Nal), (2-naftil)alanina (2-Nal), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), fenilglicina (Phg), ácido pipecólico (Pip), sarcosina (Sar), selenocisteína (Sec), estatina (Sta), β-tienilalanina (Thi), ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic), alo-treonina (aThr), ácido tiazolidina-4-carboxílico (Thz), ácido γ-aminobutírico (GABA), iso-cisteína (iso-Cys), ácido diaminopropiónico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dab), ácido 3,4-diaminobutirico (γβDab), bifenilalanina

(Bip), fenilalanina sustituida en posición para con -alquilo C_1-C_6, -haluro, $-NH_2$, $-CO_2H$ o Phe(4-R) (en donde R = -alquilo C_1-C_6, -haluros, $-NH_2$, o $-CO_2H$); ácidos nucleicos peptídicos (PNA, compárese, P.E. NIELSEN, *Acc. Chem. Res.*, 32, 624-30);

- o sus análogo N-alquilados, tal como sus análogos N-metilados.

Los aminoácidos cíclicos pueden ser proteinogénicos o no proteinogénicos, tal como Pro, Aze, Glp, Hyp, Pip, Tic y Thz.

Para otros ejemplos y detalles se puede hacer referencia a, por ejemplo, J.H. Jones, *J. Peptide Sci.*, 2003, 9, 1-8 que se incorpora como referencia a la presente.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "aminoácido no proteinogénico" y "residuo de aminoácido no proteinogénico" también abarcan derivados de aminoácidos proteinogénicos. Por ejemplo, la cadena lateral de un residuo de aminoácido proteinogénico se puede derivatizar convirtiendo así el residuo de aminoácido proteinogénico en "no proteinogénico". Lo mismo se aplica a derivados de los C-terminales y/o N-terminales de un residuo de aminoácido proteinogénico que termina la secuencia del aminoácidos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, un residuo de aminoáci-

do proteinogénico se deriva a partir de un aminoácido proteinogénico seleccionado del grupo formado por Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val tanto en la configuración L- como en la D-; el segundo centro quiral en Thr e Ile pueden tener configuración R- ó S-. Por lo tanto, por ejemplo, cualquier modificación postraduccional de una secuencia de aminoácidos, tal como N-alquilación, que podría ocurrir de manera natural genera el residuo "no-proteinogénico" de aminoácido modificado correspondiente, aunque en naturaleza dicho residuo de aminoácido está incorporado en una proteína. Preferentemente se seleccionan aminoácidos modificados de aminoácidos N-alquilados, ß-aminoácidos, γ-aminoácidos, lantioninas, dehidroaminoácidos, y aminoácidos con motivos estructurales de guanidina alquilada.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "peptidomimético" se relaciona con moléculas que se relacionan con péptidos, pero con diferentes propiedades. Un peptidomimético es una pequeña cadena similar a una proteína que se diseña para imitar un péptido. Ellos aparecen generalmente de la modificación de un péptido existente para alterar las propiedades de la molécula. Por ejemplo, ellos pueden aparecer de modificaciones para cambiar la estabilidad de la molécula o la actividad biológica. Esto puede tener un papel en el

desarrollo de compuestos similares a drogas a partir de péptidos existentes. Estas modificaciones involucran cambios al péptido que no ocurrirían de manera natural.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "análogo de péptidos", por sí mismo se refiere a compuestos sintéticos o naturales que se parecen en estructura y/o función a péptidos que se dan de manera natural.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "sal aceptable para uso farmacéutico" se relaciona con sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como los ácidos minerales, que incluye, pero no se limita a, ácidos tales como el ácido carbónico, nítrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos, que incluye, pero no se limita a ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, pantoténico, toluensulfónico y sulfanílico.

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico están presentes en un compuesto que tiene la Fórmula química general A, I, II, III ó IV de la presente invención, como se

indica de aquí en adelante, se considera que todas las formas de tales isómeros, incluso enantiómeros y diastereoisómeros, estén cubiertas en la presente. Se pueden usar compuestos que contienen un centro quiral como una mezcla racémica o como una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar con el uso de técnicas bien conocidas y se puede usar sólo un enantiómero individual. En casos en los cuales los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono no saturados, el isómero cis y el isómero trans se encuentran dentro del alcance de esta invención. En casos en los cuales los compuestos pueden existir en las formas tautoméricas, tal como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro del alcance de la presente invención si existe en equilibrio o de manera predominante en una forma.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "oligonucleótido" tendrá el siguiente significado: secuencias cortas de nucleótidos, generalmente con veinte o menos bases. Ejemplos son, pero no se limitan a, moléculas que se nombran y se citan en el libro: "*The aptamers handbook. Functional oligonuclides and their application*" de Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. Un ejemplo de tal oligonucleótido es TTA1 (*J. Nucl. Med.*, 2006, Abril, 47(4):668-78).

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la

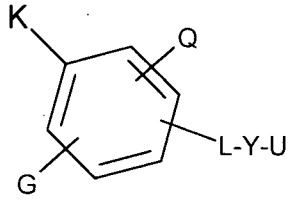
invención y en las reivindicaciones, el término "aptámero" se refiere a un oligonucleótido, que comprende entre 4 y 100 nucleótidos, en donde al menos se conectan entre sí dos nucleótidos simples a través de un enlace fosfodiéster. Dicho aptámeros tienen la capacidad de unir específicamente una molécula blanco (véase, por ejemplo, M Famulok, G Mayer, "*Aptamers as Tools in Molecular Biology and Immunology*", en: "*Combinatorial Chemistry in Biology, Current Topics in Microbiology and Immunology*" (M Famulok, CH Wong, EL Winnacker, Eds.), Springer Verlag Heidelberg, 1999, Vol. 243, 123-136). Hay muchas maneras conocidas por aquellos con experiencia en el arte de cómo generar tales aptámeros que tienen especificidad por una cierta molécula blanco. En WO 01/09390 A se da un ejemplo, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente. Los aptámeros pueden comprender el nucleótidos natural y no natural sustituido o no sustituido. Los aptámeros se pueden sintetizar *in vitro* con el uso de, por ejemplo, un sintetizador automático. De acuerdo a la presente invención los aptámeros se pueden estabilizar contra la degradación de nucleasas, por ejemplo, por la sustitución en los ácidos nucleicos del grupo -OH 2' por un sustituyente 2'-fluoro del esqueleto de la ribosa de pirimidina y por sustituyentes 2'-O-metilo en la purina. Además, el extremo 3' de un aptámero se puede proteger contra la degradación de exonucleasas mediante la inversión

del nucleótido 3' para formar un nuevo grupo -OH 5', con un enlace 3' a 3' con una base penúltima.

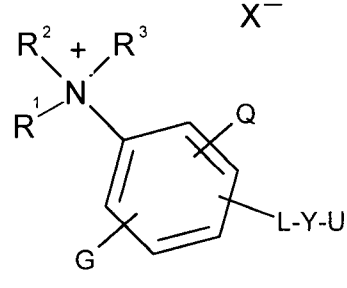
Con el objeto de esta invención, el término "nucleótido" se refiere a moléculas que comprenden una base que contiene nitrógeno, un azúcar de 5 carbonos, y uno o más grupos fosfato. Ejemplos de dichas bases comprenden, pero no se limitan a, adenina, guanina, citosina, uracilo, y timina. También se incluyen bases no naturales, sustituidas o no sustituidas. Ejemplos de azúcares de 5 carbonos comprenden, pero no se limitan a, D-ribosa, y D-2-desoxirribosa. También se incluyen azúcares de 5 carbonos naturales y no naturales, sustituidas o no sustituidas. Nucleótidos como se usa en esta invención puede comprender de uno a tres fosfatos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I.

En un primer aspecto la presente invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula química general A (Fórmula química general I), en donde **K** = $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-}:



A



I

en donde:

-G se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(R^4)SO_2R^5$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pirrilo, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-piridilo, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5{}_2$ y $-PO(OR^5)_2$ u otro grupo capaz de atraer electrones en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K,

A los efectos de la presente invención, el término "grupo capaz de atraer electrones" o "grupo capaz de retirar electrones" se refiere a un grupo químico (sustituyente) que está unido al anillo benceno, que puede disminuir la densi-

dad de electrones del anillo benceno y que está enumerado en *Chem. Rev.* (1991), 91, 165-195, Tabla 1 (y las referencias citadas en la misma) con valores de σ_m o $\sigma_p > 0$;

-Q es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo inferior ramificado o no ramificado, -O-(C_1-C_4 alquil), -CN, -halógeno, $-SO_2-R^4$, $-NO_2$ o un arilo condensado o heteroarilo condensado en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K,

en donde

R^4 es hidrógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado y

R^5 es alquilo inferior ramificado o no ramificado,

-L- es un enlace, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO-, -C≡C-CO-, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-SO_2-$, -C(=O)-O-, $-NR^{10}-$, -O-, $-(S)_p-$, $-C(=O)NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, -C(=S)O-, C_1-C_6 ciloalquilo, alquenilo, heterocicloalquilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquilenoxi, arilenoxi, aralquiloxi, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- y -NH-O-,

en donde

d es un número entero entre 1 y 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

-E- es un enlace, -S-, -O- o $-NR^9-$,

en donde R^9 es H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3,

R^{10}, R^{11} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, del grupo que comprende H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo y

R^{13} es H, C_1-C_6 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido

-Y- es un enlace o un grupo espaciador,

U es un agente de direccionamiento, preferentemente seleccionado entre el grupo que comprende péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y oligonucleótidos.

K es $N^+(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$,

X^- es $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, anión yoduro, anión bromuro, anión cloruro, anión perclorato (ClO_4^-), anión fosfato, anión trifluoroacetato (CF_3-$C(O)O^-$) o el anión de otra sal de un ácido inorgánico u orgánico,

en donde

R^1, **R^2** y **R^3**se seleccionan en forma independiente entre sí del grupo que comprende alquilo y aralquilo sustituido o no sustituido.

La invención se refiere además a sales aceptables para uso farmacéutico de ácidos orgánicos o inorgánicos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los

compuestos que responden a la fórmula química general I.

En una realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NHCSNHR^4$, $-NR^4CN$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N\equiv C$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2R^5$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CF_3$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$ y $-PO(OR^5)_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-C\equiv N$, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$ y $-SO_2N(R^5)_2$ en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización alternativa de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-C\equiv N$, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$ y $-SO_2R^5$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización alternativa más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre un grupo que comprende los miembros que tienen un valor de la constante de Hammett $\sigma \geq 0,35$ (comparar con *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Tabla 1) y que contiene un átomo de flúor o un átomo de nitrógeno:

$-F$, $-NO$, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N\equiv C$, $-N=NCF_3$, $-N=NCN$, $-NR^4COR^4$, $-OSO_2CF_3$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, $-OCN$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-CONR^4R^5$, $-CH=NOR^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$ y $-P(O)C_3F_7$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización adicional aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre un grupo que comprende los miembros de la realización precedente que tienen un valor de la constante de Hammett $\sigma \geq 0,50$ (comparar con *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Tabla 1) o que contiene un átomo de flúor:

-F, -NO, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-OSO_2CF_3$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, -OCOCF$_3$, -OCN, $-OCF_3$, -C≡N, $-C(NO_2)_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, -SCOCF$_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ y $-P(O)C_3F_7$ en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización adicional aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre un grupo que comprende -F, $-NO_2$, $-OCF_2CF_3$-OCF$_3$, -C≡N, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$ y $SC(CF_3)_3$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización adicional aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende los miembros con un valor de la constante de Hammet $\sigma \geq 0,50$ (comparar con *Chem. Rev.*, 1991, 91:165, Tabla 1) o que contiene un átomo de azufre o de flúor:

-F, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, -

$OCOCF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2$-CF_2-CF_3, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2R^5$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ y $-P(O)C_3F_7$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización adicional aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende

$-F$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, SO_2R^5 y $-SO_2N(R^5)_2$ en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

Un valor positivo de una constante de Hammet es una medida de la deficiencia de electrones. Aparentemente determinadas combinaciones de sustituyentes con determinados átomos (nitrógeno, azufre y/o flúor) son favorables sobre otros. Por ejemplo, los sustituyentes con nitrógeno o flúor combinados con constantes de Hammet positivas permiten una marca radioactiva con ^{18}F con rendimientos radioquímicos relativamente elevados, en donde los átomos de flúor o de azufre parecen garantizar reacciones al radiomarcado con tan solo mínimos efectos colaterales. Por ejemplo, es conocido en la

literatura que la selección del sustituyente puede afectar la relación entre la fluoración del anillo y la formación de fluoruro de metilo en derivados de bencentrimetilamonio con dos sustituyentes en total (véase Coenen, "*Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*", 2006, en: P.A. Schubiger, M. Friebe, L. Lehmann, (eds), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín Heidelberg, págs. 15-50, en particular págs. 23-26).

En otra realización alternativa de la presente invención, **-G** se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-OSO_2R^4$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, y $-PO(OR^5)_2$ y más preferentemente entre -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$, o $-SO_2N(R^5)_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización preferida de la presente invención, **-Q** es -H, alquilo, arilo o heteroarilo inferior ramificado o no ramificado, $-O-(C_1-C_4$alquilo), -CN, -halógeno, $-SO_2-R^4-$, $-NO_2$ o un arilo o heteroarilo condensado, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización más preferida de la presente inven-

ción, **-Q** es -H, $-C_1-C_4$ alquilo, $-O-(C_1-C_4$ alquilo)-CN, -F, -Cl, -Br o $-NO_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización aún más preferida de la presente invención, **-Q** es -H, $-CH_3$, $-O-CH_3$, -CN, -F, -Cl o $-NO_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización alternativa **-Q** es -H, -CN, -haógeno, $-SO_2-R^4$ o $-NO_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización alternativa de la presente invención **-Q** se selecciona entre -H, -CN, -F, -Cl, -Br o $-NO_2$, más preferentemente entre -H, -CN, -F o $-NO_2$, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En otra realización alternativa de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-Q** es -H, -CN o -F, en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

En una realización muy preferida de la presente invención, cualquiera de **-G** y **-Q**, más preferentemente **-G**, está en posición orto, o menos preferentemente, en posición *para* con relación a **K** = $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^-.

En una realización preferida de los compuestos de Fór-

mula I, **-G** y **-Q** se seleccionan en forma independiente entre sí entre -H, -CN, CF_3 y -Cl.

En una realización más preferida, **-G** y **-Q** son en forma independiente entre sí H, $-CF_3$ o CN.

En una realización más preferida, **-G** y **-Q** son en forma independiente entre sí H, $-CF_3$ o -CN, en donde al menos **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado, más preferentemente C_1-C_4 alquilo, con máxima preferencia hidrógeno o metilo.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^5}$ es C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado, más preferentemente C_1-C_4 alquilo, con máxima preferencia metilo.

En una realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende alquilo o aralquilo inferior no ramificado (lineal) o ramificado.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende aralquilo o alquilo inferior,

en donde una de las tres porciones ($\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$) puede estar unida a una resina.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende aralquilo o alquilo inferior, preferentemente C_1-C_6 alquilo, en donde al menos dos grupos de las tres porciones (R^1, R^2, R^3) son alquilo.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende grupos C_1-C_6 alquilo.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$ es aralquilo y cada uno de $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ es metilo.

En otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ son cada uno metilo.

En otra realización preferida de la presente invención, en el compuesto de Fórmula química general I, $\mathbf{X^-}$ es CF_3-$C(O)O^-$, $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$.

En una realización aún más preferida de la presente invención, en el compuesto de Fórmula química general I, $\mathbf{X^-}$ es CF_3-$C(O)O^-$ o $CF_3S(O)_2O^-$.

En otra realización preferida de la presente invención,

-L- es un enlace, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO- o -C≡C-CO-, en donde d es un número entero entre 1 y 6.

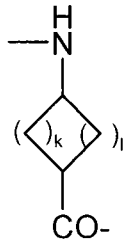
En una realización más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-L-** es -CO-, $-SO_2-$ o -C≡C-CO-.

En una realización aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, **-L-** es -CO- o $-SO_2-$.

En otra realización preferida de la presente invención, en el compuesto de Fórmula química general I, el espaciador **-Y-** es una secuencia de aminoácidos natural o no natural o una mezcla de las mismas o un grupo que no es un aminoácido.

En una realización más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, el espaciador **-Y-** es una secuencia de aminoácidos con entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácido.

En una realización aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula quíica general I, el espaciador **-Y-** es Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alquilcisteína, ácido cisteico, tioalquilcisteína (S-S-alquilo) o



en donde k y l se seleccionan en forma independiente del rango que comprende entre 0 y 4.

En una realización aún más preferida de la presente invención, en los compuestos que responden a la fórmula química general I, el espaciador **-Y-** es una porción no aminoacídica seleccionada entre el grupo que comprende

$-NH-(CH_2)_p-CO-$, en donde p es un número entero entre 2 y 10, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, en donde q es un número entero entre 0 y 5.

-NH-cicloalquil-CO-, en donde cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, más preferentemente cicloalquilo de C_6, y

$-NH-heterocicloalquil-(CH_2)_v-CO-$, en donde el heterocicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 heterocicloalquilo que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre, más preferentemente entre 1 y 3 heteroátomos, aún más preferentemente 1 heteroátomo; y v es un número entero entre 1 y 4, más preferentemente v es un número entero entre 1 y 2

U es un agente de direccionamiento.

Con el objeto de la presente invención, el término

"agente de dirección" tendrá el siguiente significado: El agente de dirección es un compuesto o porción orienta o dirige el radionucleido unido a él a un sitio específico en un sistema biológico. Un agente de dirección puede ser cualquier compuesto o entidad química que se une o se acumula en un sitio blanco en un cuerpo mamífero, es decir, el compuesto se localiza en mayor medida en el sitio blanco que en el tejido circundante.

Los compuestos de esta invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de cánceres que incluyen pero no limitan a: carcinoma tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye cáncer pulmonar de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata y piel, tumores hematopoyéticos de líneas linfoides y mieloides, tumores de origen mesenquimático, tumores de sistemas nerviosos periféricos centrales, otros tumores, incluso melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Karposi.

Más preferiblemente, el uso no es solo para el diagnóstico por imágenes de tumores, sino que también para el diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple o Enfermedad de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enferme-

dades asociadas con la angiogénesis, tales como crecimiento de tumores sólidos, y artritis reumatoide.

Preferiblemente el agente de tratamiento **U** es un péptido, un peptidomimético, o un oligonucleótido, en particular uno que tiene especificidad para direccionarse hacia el complejo en un sitio específico de un sistema biológico. También se pueden usar, como agente de tratamiento, moléculas pequeñas eficaces para direccionarse hacia determinados sitios en un sistema biológico.

Las pequeñas moléculas eficaces para direccionarse hacia sitios determinados en un sistema biológico se pueden usar como agente de tratamiento **U**. Las moléculas orgánicas más pequeñas pueden ser "entidades químicas pequeñas". Como se lo utiliza en esta solicitud, el término "entidad química pequeña" debe tener el siguiente significado: Una entidad química pequeña es un compuesto que tiene una masa molecular de entre 200 y 800 o de entre 150 y 700, más preferiblemente entre 200 y 700, más preferiblemente entre 250 y 700, aun más preferiblemente entre 300 y 700, aun más preferiblemente entre 350 y 700 y más preferiblemente entre 400 y 700. Una entidad química pequeña como se usa en la presente, también puede contener al menos un anillo aromático o heteroaromático y también puede tener una amina primaria o secundaria, un grupo tiol o hidroxilo acoplado a través del cual la estructura anular de benceno en los compuestos de Fórmulas genera-

les I y II está acoplado a través de -L-Y-. Dichos grupos de direccionamiento son conocidos en el arte, como también lo son los métodos para prepararlos.

Los agentes de direccionamiento de moléculas pequeñas se pueden seleccionar preferiblemente a partir de los que se describen en las siguientes referencias: P.L.Jager, M.A.Korte, M.N.Lub-de Hooge, A. van Waarde, K.P.Koopmans, P.J.Perik and E.G.E. de Vries, *Cancer Imaging*, (2005) 5, 27-32; W.D.Heiss and K.Herholz, *J. Nucl. Med.*, (2006) 47(2), 302-312; y T.Higuchi and M.Schwaiger, *Curr. Cardiol. Rep.*, (2006) 8(2), 131-138. Más específicamente, los ejemplos de agentes de direccionamiento de moléculas pequeñas se listan a continuación:

Nombre	Abreviatura	Blanco
18F-2b-Carbometoxi-3b-(4-fluorofenil)tropano	CFT	DAT (transportador de dopamina)
18F-Fluoroetilespiperona	FESP	D2 (receptor 2 de dopamina), 5-HT_2 (receptor de 5-hidroxitriptamina)
18F-Falipride		D2 (receptor 2 de dopamina)
18F-Altanserina		receptor de 5-HT2A
18F-Ciclofoxi		Receptores de

		opioides
18F-CPFPX		Receptor de adenosina A1
Batimastat		MMP
Ácidos grasos y análogos		
Análogos de colina (metabolismo)		
Flumazenil		Receptores de Benzodiazepinas
Racloprida		Receptores D2
Dihidrotestosterona y análogos		AR
Tamoxifeno y análogos		
Dosoxiglucosa		
Timidina		Marcador de proliferación- timidina quinasa
DOPA		
Benzazepinas		Antagonistas D_1
N-metil espiperona y derivados de la misma		Receptores de dopamina

Benzamida raclopri-da; derivados de benzamida,*p.ej.*, fa-loprida, iodo benza-mida; clozapina, quietapina		Receptores D_2
Nomifensina, análo-gos sustituidos de cocaína, *p.ej.*,deri-vados tipo tropano de cocaína, metil fenidato		DAT
2β-Carboximetoxi-3β-(4-iodofenil)tropano	CIT	DAT
	CIT-FE, CIT-FM	DAT
Altanserina, setope-rona, ketanserina		$5\text{-}HT_{2A}$
	McN5652, 403U76 derivative ADAM, DASP, MADAM	5-HTT
Análogos de acetil-colina	MP3A, MP4A, PMP; QNB, TKB, NMPB,	Receptores de ace-tilcolina
Escopolamina, benzo-tropina		receptores de ace-tilcolina
Flumazenil		Receptor de GABA

	RO-15-4513, FDG	Receptor de GABA
	PK-11195	Receptor de benzodiazepina
Análogos de xantina	CPFPX, MPDX	Receptor de adenosina
Carfentanil, diprenorfina		Receptor opoide

Otros agentes de direccionamiento de moléculas pequeñas diferentes y los blancos de los mismos se dan en la Tabla 1 en W.D.Heiss and K.Herholz, *ibid.* y en la Figura 1 en T.Higuchi, M.Schwaiger, *ibid.*

Otras biomoléculas preferidas son azúcares, oligosacáridos, polisacáridos, aminoácidos, ácidos nucleicos, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, proteínas, péptidos, peptidomiméticos, anticuerpos, aptámeros, lípidos, hormonas (esteroides y no esteroides), neurotransmisores, drogas (sintéticas o naturales), agonistas y antagonistas de receptores, dendrímeros, fulerenos, partículas virales y otras moléculas/biomoléculas de direccionamiento (*p.ej.*, moléculas de direccionamiento a cáncer).

Preferiblemente, el agente de tratamiento **U** es un péptido.

El agente de tratamiento **U** puede ser un péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos en donde los aminoácidos se pueden seleccionar entre aminoácidos naturales y no natu-

rales y también pueden comprender aminoácidos modificados naturales y no naturales.

Entre los ejemplos de péptidos como agente de direccionamiento **U** se incluye a, pero no como limitación, somatostatina y derivados de la misma y péptidos relacionados, péptidos específicos de receptor de somatostatina, neuropéptido Y y derivados del mismo y péptidos relacionados, neuropéptido Y_1 y los análogos del mismo, bombesina y derivados de la misma y péptidos relacionados, gastrina, péptido liberador de gastrina y los derivados del mismo y péptidos relacionados, factor de crecimiento epidermal (EGF de diferentes orígenes), factor de crecimiento similar a insulina (IGF) e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), agonistas y antagonistas de LHRH, factores de crecimiento transformante, en particular TGF-α; angiotensina; péptidos de receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) y los análogos de la misma; neurotensina y los análogos de la misma, hormona liberadora de tirotropina, péptido activador de adenilato ciclasa de pituitaria (PACAP) y péptidos relacionados con el mismo, quimoquinas, sustratos e inhibidores de metaloproteinasa de matriz de superficie celular, prolactina y los análogos de la misma, factor de necrosis tumoral, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), interferones, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y péptidos relacionados con el mismo. Dichos péptidos comprenden entre 4 y 100 aminoácidos, en

donde los aminoácidos se seleccionan entre aminoácidos naturales y no naturales y también comprenden aminoácidos modificados naturales y no naturales. Preferiblemente el agente de direccionamiento **U** no es insulina.

Más preferiblemente el agente de direccionamiento **U** se puede seleccionar del grupo que comprende bombesina y análogos de bombesina, preferiblemente aquellos que tienen las secuencias que se listan a continuación, somatostatina y análogos de somatostatina, preferiblemente aquellos que tienen las secuencias que se listan a continuación, neuropéptido Y_1 y los análogos del mismo, preferiblemente aquellos que tienen las secuencias que se listan a continuación, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y los análogos del mismo.

Aun más preferiblemente, el agente de direccionamiento **U** se puede seleccionar del grupo que comprende bombesina, somatostatina, neuropéptido Y_1 y los análogos de los mismos.

Aun más preferiblemente, el agente de direccionamiento **U** puede ser bombesina y los análogos de la misma.

La bombesina es un péptido de catorce aminoácidos que es un análogo del péptido liberador de gastrina (GRP) humano que se une con alta especificidad a receptores de GRP humanos que están presentes en tumor de próstata, tumor de mama y metástasis. Por consiguiente, como un **noveno aspecto** de la presente invención, se proveen análogos de bombesina.

En una realización más preferida, los análogos de bom-

besina tienen la siguiente secuencia con la fórmula III:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo A) Fórmula III, donde:

$T_1 = T_2 = H$ o $T_1 = H, T_2 = OH$ o $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

AA_1 = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Sta, análogos e isómeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ-sustituidos

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

En una realización más preferida, los análogos de bombesina tienen la siguiente secuencia de fórmula IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo B) Fórmula IV, con:

$T_1 = T_2 = H$ o $T_1 = H, T_2 = OH$ o $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

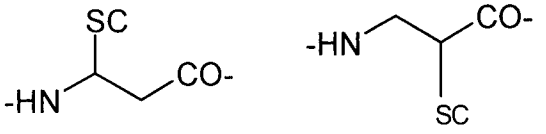
AA_1 = Gln, Asn o Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

AA_5 = βAla, β^2- y β^3-aminoácidos según se muestran a continuación



en donde SC representa una cadena lateral hallada en aminoácidos proteinogénicos y homólogos de aminoácidos proteinogénicos,

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

Por lo tanto, en una realización aún más preferida de la presente invención el agente de direccionamiento **U** se puede seleccionar entre el grupo que comprende análogos de bombesina que tienen la secuencia III o IV.

En una realización más preferida, los análogos de bombesina tienen las siguientes secuencias:

- Seq ID P
- Seq ID 1Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 2Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 3Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 4Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 7Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 8Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-

NH_2

- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2

- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Leu-NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Cpa-NH_2

Por consiguiente, la invención también se refiere a análogos de bombesina que se unen específicamente a los receptores GRP humanos presentes en tumores de próstata, tumores y metástasis de mama. En una realización preferida, los análogos de bombesina son péptidos que tienen las secuencias de la Seq ID 1 a la Seq ID 102 y preferentemente tiene una de ellas. Más preferentemente, el análogo de bombesina está marcado además con un isótopo de flúor (F), en donde dicho isótopo de flúor (F) se selecciona entre ^{18}F o ^{19}F. Más preferentemente, el análogo de bombesina está marcado radioactivamente con ^{18}F. Preferentemente el análogo de bombesina se marca radioactivamente usando el método de radiofluora-

ción de la presente invención.

En una realización más preferida, los análogos de somatostatina tienen las siguientes secuencias:

- Seq ID 104 ----c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- Seq ID 105 ----c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]

En una realización más preferida, los análogos del neuropéptido Y_1 tienen las siguientes secuencias:

- Seq ID 106 -DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- Seq ID 107 -DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2

(__ indica un puente disulfuro)

En una realización más preferida, el péptido es un tetrapéptido de las siguientes secuencias:

valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida

valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida

En otra realización preferida, el agente de direccionamiento (P) se puede seleccionar entre el grupo que comprende oligonucleótidos que comprenden entre 4 y 100 nucleótidos.

En otras realizaciones preferidas, el agente de direccionamiento **U** seleccionado es un oligonucleótido. En una realización preferida adicional, el agente de direccionamiento **U** se puede seleccionar entre el grupo que comprende oligonucleótidos que comprenden entre 4 y 100 nucleótidos.

Como agentes de direccionamiento **U**, se prefieren los péptidos que comprenden entre 4 y 100 aminoácidos u oligonucleótidos que comprenden entre 4 y 100 nucleótidos.

El oligonucleótido preferido es TTA1 (véase la sección experimental).

En otra realización preferida de la presente invención, el agente de direccionamiento **U** puede comprender una combinación de cualquiera de las moléculas bioactivas mencionadas previamente que sean adecuadas para unirse a un sitio blanco, junto con un grupo reactivo que sirve como unión entre la molécula bioactiva y el resto del compuesto de la invención (Fórmulas I, II, III), en donde dicho grupo reactivo se selecciona entre $-NR^7$, $-NR^7-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ o $-S-(CH_2)_n-$, en donde $\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o alquilo ramificado o no ramificado y n es un número entero entre 1 y 6 y en donde la molécula bioactiva adecuada se selecciona entre un péptido, peptidomimético, oligonucleótido o una molécula pequeña.

En una realización preferida de $\mathbf{R^7}$, el alquilo es C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado, más preferentemente un metilo.

En una realización preferida, **U** es NR^7-péptido o $-(CH_2)_n$-péptido, $-O-(CH_2)_n$-péptido o $-S-(CH_2)_n$-péptido, NR^7-molécula pequeña o $-(CH_2)_n$-molécula pequeña, $-O-(CH_2)_n$-molécula pequeña o $-S-(CH_2)_n$-molécula pequeña, NR^7-oligonucleótido o $-(CH_2)_n-$ oligonucleótido, $-O-(CH_2)_n$-oligonucleótido o $-S-(CH_2)_n-$ oligonucleótido, en donde n es un número entero entre 1 y 6.

En una realización más preferida, **U** es $-NR^7$-péptido, -

$(CH_2)_n$-péptido, en donde n es un número entero entre 1 y 6.

En otra realización más preferida, **U** es $-NR^7$-oligonucleótido o $-(CH_2)_n$-oligonucleótido, en donde n es un número entero entre 1 y 6.

En otra realización más preferida, **U** es $-NR^7$-molécula pequeña o $-(CH_2)_n$-molécula pequeña, en donde n es un número entero entre 1 y 6.

En una realización preferida, el precursor para un marcado radioactivo en un solo paso se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es un análogo de bombesina:

- Ia-1 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-2 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-3 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-4 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-5 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-6 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-7 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- Ia-8 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-

Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- Ia-9 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-10 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-11 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-12 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-13 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-14 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-15 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-16 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-17 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA--Leu-NH_2,
- Ia-18 4-(trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-19 4-(trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-20 4-(trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- Ia-21 4-(trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-22 4-(trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-23 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- Ia-24 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-25 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me) Sta-Leu-NH_2,

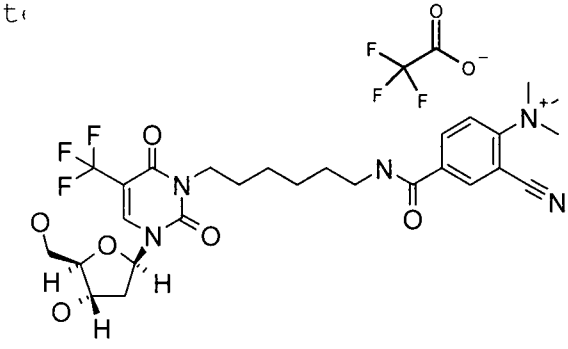
En una realización preferida, el precursor para un marcado radioactivo en un solo paso se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es un análogo de somatostatina:

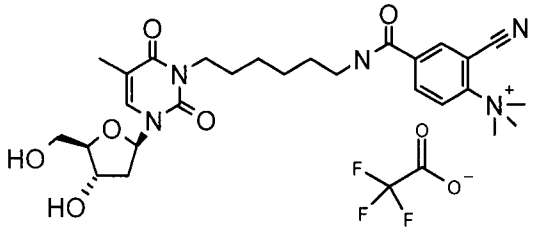
- 1a-66: 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- 1a-67: 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]

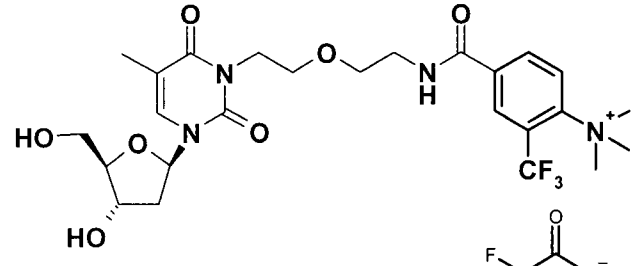
En una realización preferida, el precursor para un marcado radioactivo en un solo paso se selecciona entre el siguiente listado, en donde U es un análogo del neuropéptido Y_1:

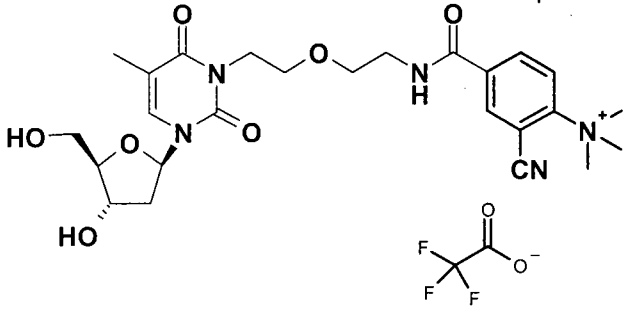
- 1a-68: 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2]
- 1a-69: 4-(trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2]

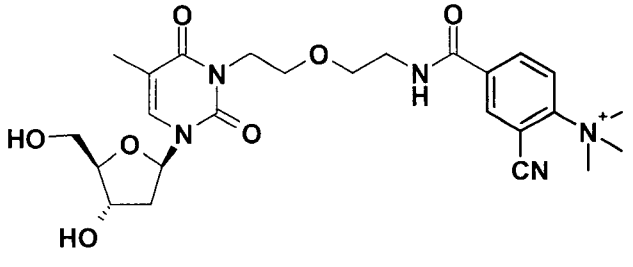
En una realización preferida, el precursor para un marcado radioactivo en un solo paso se selecciona entre el siguiente molécula pequeña:

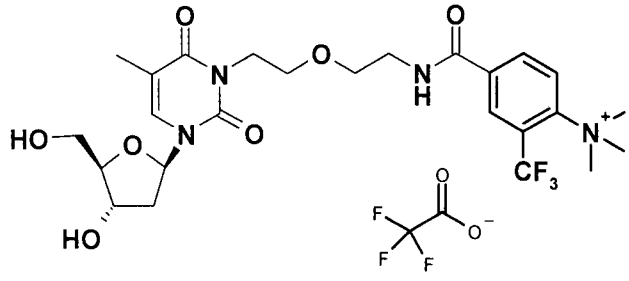




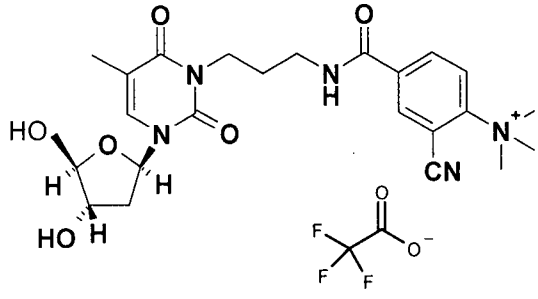








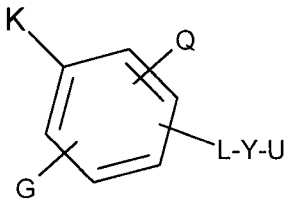
y



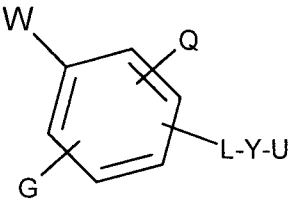
El grupo $N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} unido al anillo benceno puede ser desplazado por un isótopo de flúor, para proveer un enlace química y biológicamente estable,

En un **segundo aspecto**, la presente invención se refiere a compuestos que responden a la fórmula química general A (Fórmula química general II) en donde **K** = W:

Se ha encontrado que sorpresivamente es posible marcar los compuestos de acuerdo con la fórmula I con ^{18}F en una reacción de radiofluoración en un solo paso con el fin de obtener los compuestos de acuerdo con la fórmula A (Fórmula química general II), en donde **K** = W:



A



II

en donde los residuos y sustituyentes **K**, **$N^+(R^1)(R^2)(R^3)$**, **X^-**, **-G**, **-Q**, **-L-**, **-Y-** y **-U** tienen los valores definidos precedentemente para los compuestos que responden a la fórmula química general I. Esto incluye en particular todas las realizaciones preferidas mencionadas precedentemente con respecto a los residuos y sustituyentes **K**, **R^1**, **R^2**, **R^3**, **W**, **X^-**, **-G**, **-Q**, **-L-**, **-Y-** y **-U** y todos los residuos usados para definir estos residuos y sustituyentes, tales como **R^4**, **R^5** y semejantes.

W es un isótopo de flúor, preferentemente un isótopo de flúor radioactivo o no radioactivo ("frío"), más preferentemente **W** es ^{18}F o ^{19}F, aún más preferentemente **W** es ^{18}F.

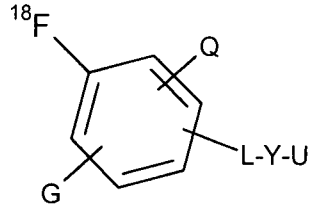
Sorpresivamente, se ha encontrado que cuando Q o G se seleccionan del grupo de sustituyentes enumerados en *Chem Rev.* (1999), Vol. 42, N° 9, 165-195, Tabla 1, y tienen un valor σ_m y $\sigma_p < 0$ para un compuesto de fórmula I, entonces el marcado en un paso es menos adecuado, o no es adecuado, para obtener rendimientos radioquímicos buenos o altos.

La invención se refiere además a sales aceptables para uso farmacéutico de ácidos orgánicos o inorgánicos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los compuestos que responden a la fórmula química general II.

A menos que se especifique de otra manera, cuando se hace referencia a los compuestos que responden a la fórmula química general I *per se*, así como a cualquier composición farmacéutica con los mismos, la presente invención incluye todas las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos de los mismos, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los compuestos de la invención.

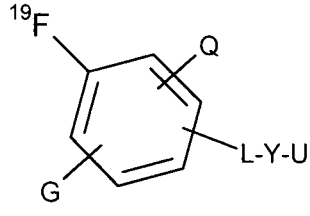
W es un isótopo de flúor, preferentemente un isótopo de flúor radioactivo o no radioactivo ("frío"), más preferentemente **W** es ^{18}F o ^{19}F, aún más preferentemente **W** es ^{18}F.

Si **W** es ^{18}F, el compuesto de la invención de la fórmula química general II marcado radiofarmacéuticamente con ^{18}F tiene la siguiente Fórmula química general IIA:



IIA

Más preferentemente, cuando **W** = ^{19}F entonces el compuesto de Fórmula química general II marcado radiofarmacéuticamente con ^{19}F tiene la Fórmula química general IIB:



IIB

En una realización preferida de compuestos de Fórmula II, **-G** y **-Q** se seleccionan en forma independiente entre sí

entre -H, -CN, CF_3 y -Cl.

En una realización más preferida **-G** y **-Q** son en forma independiente entre sí H, $-CF_3$ o CN.

En una realización más preferida **-G** y **-Q** son en forma independiente entre sí H, $-CF_3$ o -CN, en donde al menos **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

En una realización preferida, el compuesto radiofarmacéutico marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es un análogo de bombesina:

- IIA-a-1 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-2 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-3 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-4 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-5 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-6 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-7 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIA-a-8 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- IIA-a-9 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-104-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-114-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-124-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-134-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-144-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a--15 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-164-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-174-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-184-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- IIA-a-194-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-204-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-214-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-

Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,

- IIA-a-224-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-234-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-244-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-254-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-263,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-273,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-283,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-293,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-303,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-313,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-323,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-333,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

- IIB-a-343,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-353,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-363,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-373,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-383,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-393,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-403,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-413,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-423,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-433,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-443,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-453,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-463,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- IIB-a-473,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-483,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-493,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-493,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-503,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-513,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-523,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-533,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-543,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-553,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-563,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-573,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,

- IIB-a-583,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-593,4-[18-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-603,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-613,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-623,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-633,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-643,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-653,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-663,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-673,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-683,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-693,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-703,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-

His-DPhe-Leu-NH_2,

• IIB-a-713,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,

• IIB-a-724-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

• IIB-a-734-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,

• IIB-a-744-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

• IIB-a-754-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

• 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-1 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a--24-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-3 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-4 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-5 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-6 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-7 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

• IIB-a-8 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-9 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-104-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-114-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-124-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-134-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-144-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-154-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-164-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-174-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-184-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-194-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-204-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-214-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-224-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-234-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

• IIB-a-244-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-254-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-263,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-273,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,

• IIB-a-283,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

• IIB-a-293,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-303,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-313,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-323,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-333,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-343,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-353,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-363,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-373,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-383,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-393,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-403,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-413,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-423,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

• IIB-a-433,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,

• IIB-a-443,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-453,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• IIB-a-463,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-473,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

• IIB-a-483,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-493,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

• IIB-a-493,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-503,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

• IIB-a-513,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,

• IIB-a-523,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,

• IIB-a-533,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,

- IIB-a-543,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-553,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-563,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-573,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-583,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-593,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-603,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-613,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-623,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-633,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-643,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-653,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-663,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-

3ª l

His-NMePhe-Leu-NH_2,

• IIB-a-673,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

• IIB-a-683,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

• IIB-a-693,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

• IIB-a-703,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,

• IIB-a-713,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,

• IIB-a-724-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

• IIB-a-734-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,

• IIB-a-744-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

• IIB-a-754-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

• 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

• 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

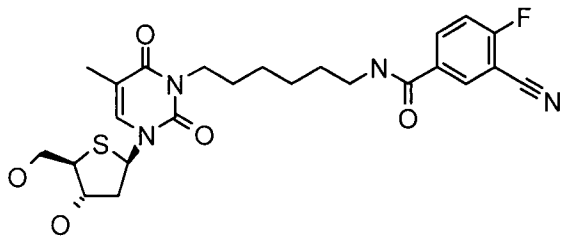
En una realización preferida, el compuesto radiofarmacéutico marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es un análogo de somatostatina:

- IIA-a-76: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr
- IIA-a-77: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]
- IIB-a-76: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIB-a-77: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]

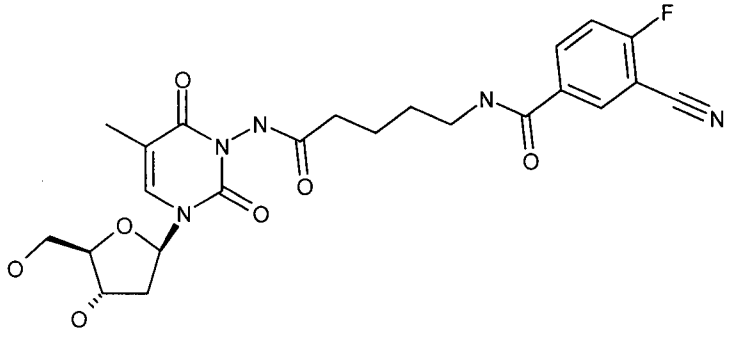
En una realización preferida, el compuesto radiofarmacéutico marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es un análogo del neuropéptido Y_1:

- IIA-a-78: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-79: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-78: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-79: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2

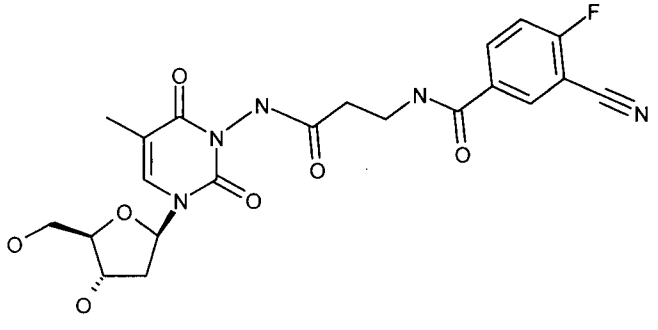
En una realización preferida, el compuesto radiofarmacéutico marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre el siguiente listado, en donde **U** es una molécula pequeña:



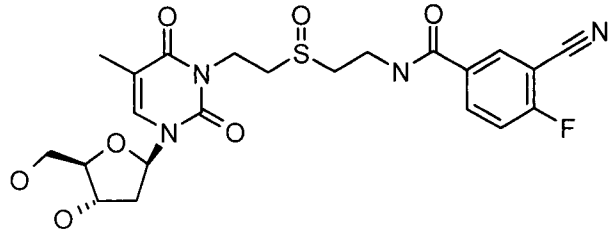
3-ciano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-tiofen-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida



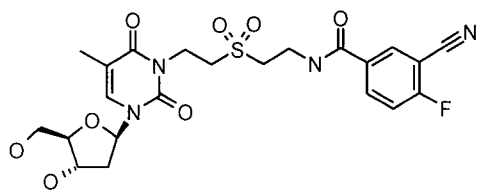
3-ciano-4-fluoro-N-{4-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxime-til-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilcarbamoil]-butil}-benzamida



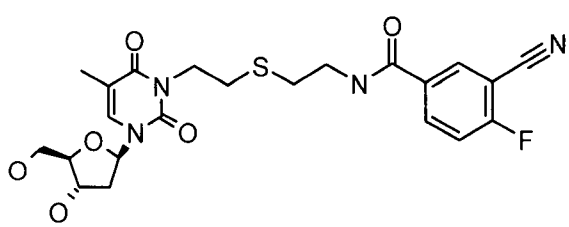
3-ciano-4-fluoro-N-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilcarbamoil]-etil}-benzamida



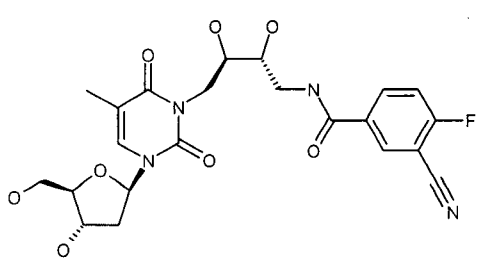
3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etansulfonil}-etil)-benzamida



3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etanosulfanil}-etil)-benzamida

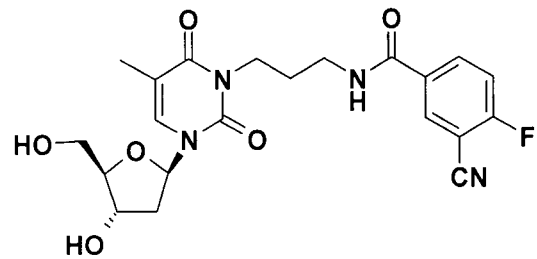


3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidro-ximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etilsulfanil}-etil)-benzamida

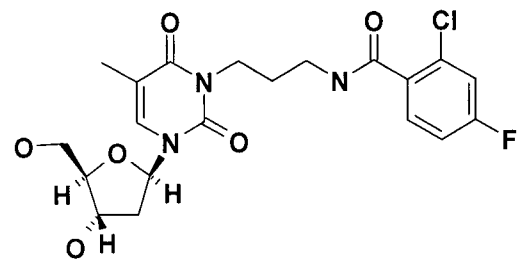


3-ciano-N-{(2R,3R)-2,3-dihidroxi-4-[3-((2R,4S,5R)-4-hidro-

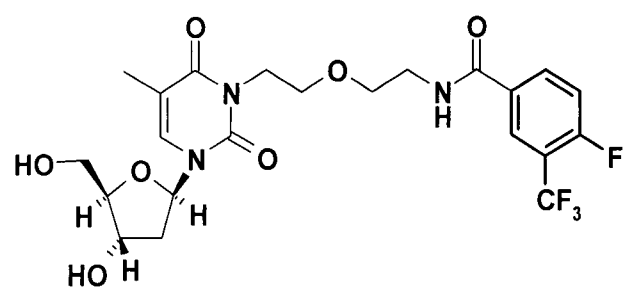
xi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-butil}-4-fluoro-benzamida



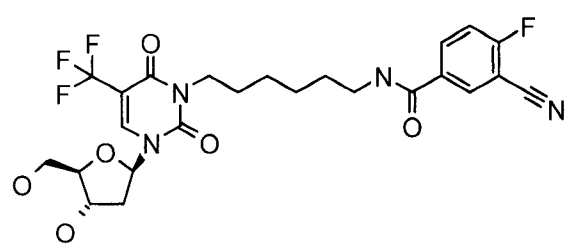
3-ciano-4-[F]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida



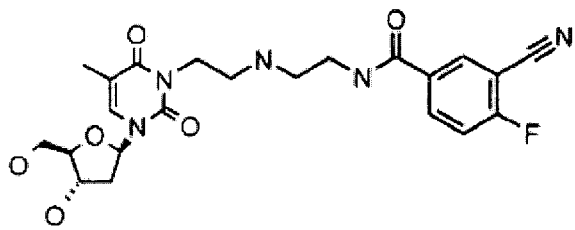
2-cloro-4-fluoro-N-{3-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propil}-benzamida



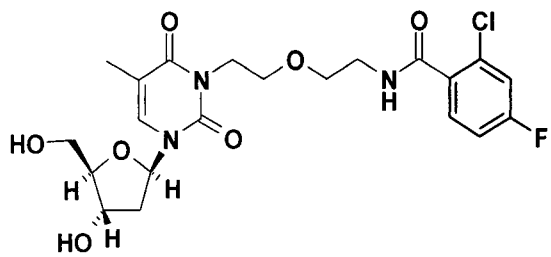
3-Ciano-4-[F]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida;



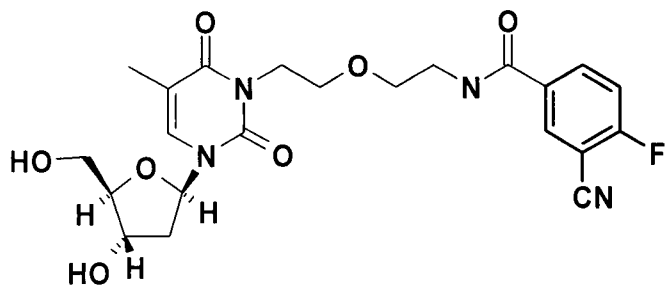
3-Ciano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-2,6-dioxo-5-trifluorometil-3.6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida



3-Ciano-4-fluoro-N-(2{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etilamino}-etil)-benzamida



o



en donde fluoro (F) es ^{18}F y ^{19}F.

En un **cuarto aspecto**, la presente invención también provee composiciones que comprenden un compuesto que tiene

la Fórmula química general I o II o las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos de los mismos hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para su uso farmacéutico, y un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable para su uso farmacéutico. Entre los vehículos, diluyentes, excipientes aceptables para su uso farmacéutico se puede incluir cualquiera de todos los solventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, inhibidores enzimáticos, ligandos de transferencia tales como glucoheptonato, tartrato, citrato o manitol y similares. Dichas composiciones se pueden formular como solución acuosa aceptable para administración parenteral estéril, libre de pirógenos, que opcionalmente se puede proveer en forma liofilizada. Las composiciones de la invención se pueden proveer como componentes de conjuntos de componentes que pueden incluir amortiguadores de pH, viales adicionales, instrucciones para su uso, y similares.

En un **quinto aspecto**, la presente invención se refiere a un método para el diagnóstico por imágenes de enfermedades, en donde el método comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado que tiene la Fórmula química general A, en donde K = W, o sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables

para su uso farmacéutico.

En un **sexto aspecto**, la presente invención provee un conjunto de componentes que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto que tiene la Fórmula química general I o sales de ácidos orgánicos o inorgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para su uso farmacéutico y opcionalmente un vehículo, diluyente excipiente o adyuvante aceptable para su uso farmacéutico.

En un **séptimo aspecto** de la invención, los compuestos de acuerdo a la Fórmula II, incluyendo compuestos que tienen las Fórmulas químicas generales IIA y IIB, se proveen para usar como medicamento. Por consiguiente, la invención se relaciona con compuestos que tienen la Fórmula química general IIA para usar como un agente de diagnóstico para tomografía por emisión de positrones (PET), en donde el isótopo de flúor es ^{18}F y con compuestos que tienen la Fórmula química general IIB para usar como un precursor para preparar un agente de diagnóstico para tomografía por emisión de positrones (PET), en donde el isótopo de flúor es ^{19}F. Más preferiblemente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la Fórmula química general I para la fabricación de compuestos que tienen la Fórmula química general IIA como agente para diagnóstico. Más preferiblemente, el uso es para el diagnóstico por imágenes de tumores, el diagnóstico por

imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple o Enfermedad de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como crecimiento de tumores sólidos, y artritis reumatoide.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto que tiene la Fórmula química general II para usar en ensayos biológicos e identificación cromatográfica. Más preferiblemente, la invención se relaciona con compuestos que tienen la Fórmula química general IIB para usar en ensayos biológicos e identificación cromatográfica, en donde el isótopo de flúor es ^{19}F. Más preferiblemente, la invención se relaciona con el uso de compuestos que tienen la Fórmula química general I para la fabricación de compuestos que tienen la Fórmula química general IIB como agente de medida.

En otro aspecto de la invención los compuestos de acuerdo a la Fórmula II se proveen para usar como agente de diagnóstico por imágenes, preferiblemente como agente para diagnóstico por imágenes para aplicaciones de PET.

En un **octavo aspecto** de la invención, se proveen compuestos que tienen la Fórmula química general I o II o sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de los mismos aceptables para su uso farmacéutico para su uso en la fabri-

cación de un medicamento, más específicamente para la fabricación de un agente para diagnóstico por imágenes y más específicamente para la fabricación de un agente para diagnóstico por imágenes para el diagnóstico por imágenes en tejidos en un sitio blanco usando el agente para diagnóstico por imágenes.

Los compuestos de esta invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de cánceres que incluyen a, pero no como limitación: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata y piel, tumores hepatopoyéticos de línea linfoide y mieloide, tumores de origen mesenquimático, tumores de sistemas nerviosos periférico y central, otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Karposi.

Más preferiblemente, el uso no es solamente para el diagnóstico por imágenes de tumores, sino que también para el diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como esclerosis múltiple o Enfermedad de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como crecimiento de tumores sólidos y artritis reumatoide.

En una realización preferida, el análogo de bombesina es un péptido con una secuencia entre Seq ID 1 y Seq ID 102 y preferiblemente uno de ellos, con la condición de que si el compuesto que tiene la Fórmula química general A comprende de bombesina o análogos de bombesina, este compuesto se une específicamente a receptores de GRP humanos presentes en tumor de próstata, tumor de mama y metástasis. Más preferiblemente, el análogo de bombesina está además radiomarcado con un isótopo de flúor (F) en donde F es ^{18}F o ^{19}F. Más preferiblemente el análogo de bombesina se radiomarca usando el método de radiofluoración de la presente invención.

Por lo tanto, de acuerdo a un **noveno aspecto**, la presente invención se refiere a análogos de bombesina que se unen específicamente a receptores de GRP humanos presentes en tumor de próstata, tumor de mama y metástasis.

Además, los compuestos que tienen la Fórmula química general II, en donde W es ^{19}F u otros elementos halógenos no radiactivos ("fríos") se pueden usar en ensayos biológicos e identificación cromatográfica. Más preferiblemente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la Fórmula química general I para la fabricación de un compuesto que tiene la Fórmula química general IIB como agente de medida.

Los compuestos marcados radiactivamente de acuerdo a la Fórmula II provistos por la invención se pueden administrar

por vía intravenosa en cualquier vehículo aceptable para su uso farmacéutico, por ejemplo, medios convencionales tales como un medio salino acuoso, o en medio plasmático sanguíneo, como composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio también puede contener materiales farmacéuticos convencionales tales como, por ejemplo, sales aceptables para su uso farmacéutico para ajustar la presión osmótica, amortiguadores de pH, preservantes y similares. Entre los medios preferidos están la solución salina normal y el plasma. Los vehículos aceptables para su uso farmacéutico apropiados son conocidos para una persona experta en la materia. Con respecto a esto se puede hacer referencia a por ejemplo, Remington's Practice of Pharmacy, 11^{ava} ed. y J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, No. 5, Sept-Oct., p. 238-311 véase las tablas de la páginas 240 a 311, en donde ambas publicaciones se incluyen en la presente como referencia.

La concentración del compuesto que tiene la Fórmula química general II y el vehículo aceptable para su uso farmacéutico, por ejemplo, en un medio acuoso, varía según el campo de uso en particular. Una cantidad suficiente está presente en el vehículo aceptable para su uso farmacéutico cuando se consigue una visualización satisfactoria del blanco del diagnóstico por imágenes (p.ej., un tumor).

De acuerdo con la invención, los compuestos radiomarca-

dos que tienen la Fórmula química general II ya sea como composición neutra o como una sal con un contraión aceptable para su uso farmacéutico, se administran en una dosis inyectable de unidad individual. Cualquiera de los vehículos comunes conocidos para un experto en la materia, tales como solución salina estéril o plasma, se puede utilizar, luego de su radiomarcado, para preparar la solución inyectable para diagnosticar por imágenes diferentes órganos, tumores y similares, de acuerdo con la invención. Por lo general, la dosis unidad a administrarse como agente de diagnóstico tiene una radiactividad de entre alrededor de 0,1 mCi y alrededor de 100 mCi, preferiblemente entre 1 mCi y 20 mCi. Para un agente de radioterapia, la radiactividad de la dosis unidad terapéutica es de entre alrededor de 10 mCi y 700 mCi, preferiblemente entre 50 mCi y 400 mCi. La solución a inyectarse como unidad de dosificación tiene entre alrededor de 0,01 ml y alrededor de 30 ml. Para propósitos de diagnóstico luego de administración intravenosa, el diagnóstico por imágenes del órgano o tumor, *in vivo*, puede tener lugar en unos pocos minutos. Sin embargo, el diagnóstico por imágenes tiene lugar, si se desea, luego de horas o incluso más, después de la inyección en los pacientes. En la mayoría de los casos, una cantidad suficiente de la dosis que se administra se acumulará en el área a ser diagnosticada en alrededor de 0,1 hora para permitir la toma de imágenes centellográficas.

Se puede utilizar cualquier método convencional para imágenes centellográficas con propósitos diagnósticos de acuerdo con esta invención.

En un **tercer aspecto**, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula química general II (método de fluoración y preferiblemente radiofluoración) que usa un agente de fluoración apropiado. El método comprende el paso (único) de acoplar un compuesto que tiene la Fórmula química general I con un agente de fluoración, más preferiblemente el agente de fluoración es un derivado de isótopo de flúor radiactivo o no radiactivo ("frío"). En el último caso, el reactivo para convertir el compuesto que tiene la Fórmula química general I al compuesto que tiene la Fórmula química general II es un agente de fluoración. Más preferiblemente el compuesto que tiene la Fórmula química general II se puede convertir posteriormente en una sal de ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo aceptable para su uso farmacéutico, si se desea. Los reactivos, solventes y condiciones que se pueden usar para esta fluoración son comunes y bien conocidos por una persona experta en este campo. Véase, por ejemplo, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191.

En una realización preferida del método para preparar un compuesto que tiene la Fórmula química general A, en donde K = W ésta comprende hacer reaccionar un compuesto de

Fórmula química general A, en donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} con un isótopo de flúor.

En una realización preferida del método, el compuesto que tiene la Fórmula química general I y sus sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo, aceptables para su uso farmacéutico, es cualquier compuesto preferido descrito anteriormente para obtener cualquier compuesto preferido que tiene la Fórmula química general II, más específicamente cualquier compuesto preferido que tiene las Fórmulas químicas generales IIA y IIB, o sal, hidrato, éster, amida, solvato o prodroga del mismo aceptable para su uso farmacéutico, como se describió previamente.

En un método preferido para preparar un compuesto que tiene la Fórmula química general II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración de un compuesto que tiene la Fórmula química general I se lleva a cabo a una temperatura de, o menor que, 90°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 10°C y 90°C.

En una realización preferida, el método de fluoración, más preferiblemente radiofluoración, ocurre a una temperatu-

ra de reacción entre temperatura ambiente y 80°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 10°C y 70°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 30°C y 60°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 45 y 55°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente radiofluoración, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura de 50°C.

Más preferiblemente, el derivado de isótopo de flúor radiactivo es 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]-hexacosano K18F (sal de éter corona Kryptofix K18F), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$, $Cs^{18}F$, $Na^{18}F$ o sal de tetraalquilamonio de ^{18}F (por ejemplo[F-18] fluoruro de tetrabutilamo-

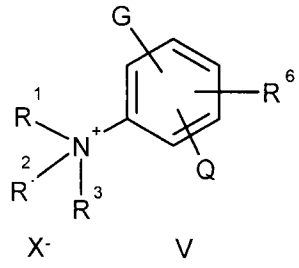
nio). Más preferiblemente, el derivado de isótopo de flúor radiactivo es $K^{18}F$, $H^{18}F$, o $KH^{18}F_2$.

En una realización preferida, el agente de fluoración es un isótopo de flúor no radiactivo. Más preferiblemente, el isótopo de flúor no radiactivo es derivado de ^{19}F, más preferiblemente ^{19}F.

En una realización preferida, los solventes que se usan en el presente método pueden ser DMF, DMSO, MeCN, DMA, DMAA, o mezcla de los mismos, preferiblemente el solvente es DMSO.

Se garantiza un nuevo método en donde se prepara el producto final en un paso único a partir del precursor. Solamente es necesario un paso de purificación, por lo tanto la preparación se puede llevar a cabo en un tiempo corto (considerando la vida media del ^{18}F). En la preparación de un grupo prostético típico, muy a menudo se emplean temperaturas de 100°C y mayores. Esta invención provee métodos para llevar a cabo la preparación a temperaturas (80°C o menores) que preservan las propiedades biológicas del producto final. Además, opcionalmente se lleva a cabo un paso de purificación único, por lo tanto la preparación se puede llevar a cabo en un tiempo corto (considerando la vida media del ^{18}F).

En un **décimo aspecto**, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula química general V:



V

en donde $\mathbf{N^+(R^1)(R^2)(R^3)}$, $\mathbf{X^-}$, **-G**, y **-Q**, tienen el mismo significado que se describió anteriormente para los compuestos que tienen la Fórmula química general I. Esto incluye, en particular, todas las realizaciones preferidas que se mencionaron anteriormente con respecto a los residuos y sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{X^-}$, **-G**, y **-Q**, y todos los residuos que se usan para definir estos residuos y sustituyentes, tales como $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ y similares;

$\mathbf{R^6}$ se selecciona del grupo que comprende $-S(O)_2-N(H)-CH_2-C(O)OH$, $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ y $C(O)OH$.

En una realización preferida, $\mathbf{R^6}$ se selecciona del grupo que comprende $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ y $C(O)OH$.

En una realización más preferida, $\mathbf{R^6}$ es $C(O)OH$.

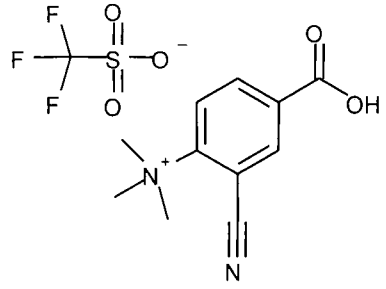
En una realización preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** se seleccionan, en forma independiente uno del otro, de -H, -CN, CF_3, y -Cl.

En una realización más preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** son, en forma independiente uno del otro, H, $-CF_3$, o CN.

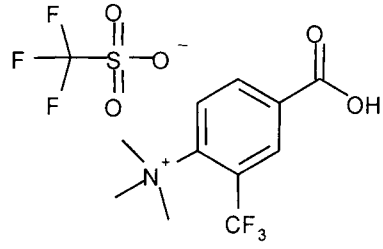
En una realización aun más preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** son, en forma independiente uno del otro,

H, $-CF_3$, o -CN, mientras que al menos un miembro del grupo que comprende **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

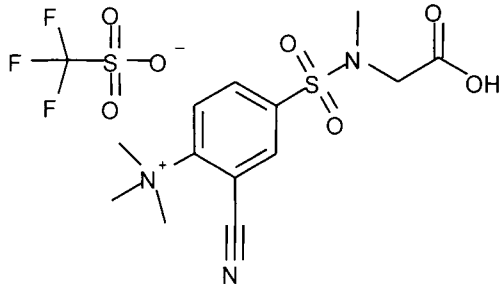
Los compuestos de Fórmula V preferidos se seleccionan del grupo que comprende



Trifluoro-metanosulfonato(4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio;

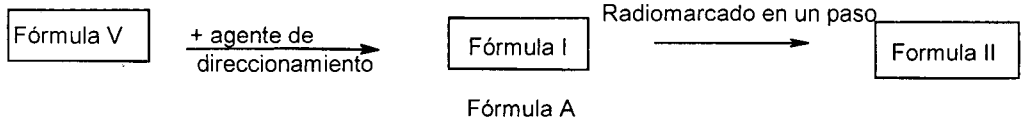


Trifluoro-metanosulfonat0(4-carboxi-2-trifluorometil-fenil)-trimetil-amomio;



Trifluoro-metanosulfonato[4-(carboximetil-metil-sulfamoil)-2-ciano-fenil]-trimetil-amonio;

Los compuestos de Fórmula V son apropiados para acoplarse al agente de direccionamiento para dar compuestos de Fórmula I que son la materia prima para la reacción de radio marcado para dar compuestos de Fórmula I o Fórmula A.



En un **decimoprimer aspecto,** la presente invención se

360

refiere a un método para sintetizar compuestos de Fórmula I (Fórmula A) a partir de compuestos de Fórmula V.

Los compuestos de Fórmula V se pueden condensar al agente de direccionamiento equipado con o sin un espaciador para obtener compuestos de Fórmula I como se definió previamente (Fórmula A) usando agentes de condensación típicos que son conocidos para personas expertas en la materia. Agentes de condensación apropiados son, por ejemplo, DCC, DIC y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiperidinio tetrafluoroborato (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). Ejemplos de una reacción se describen en los esquemas 3 y 4.

Ejemplos de Marcado:

Primer ejemplo:

Se secó ^{18}F-flúor (hasta 40 GBq) en forma azeotrópica en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de MeCN) y carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua) calentando bajo una corriente de nitrógeno a entre 110 y 120°C durante entre 20 y 30 minutos. Durante este tiempo se agregaron y evaporaron 3 × 1 ml de MeCN. Luego de secar, se agregó una solución del precursor (2 mg) en 150 µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y calentó a entre 50 y 70°C durante entre 5 y 15 minutos para efectuar el marcado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,7 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica. El producto se obtuvo mediante radio HPLC prepa-

rativa para dar el péptido marcado con ^{18}F deseado.

Segundo ejemplo:

Se secaron compuestos y péptidos modelo conteniendo análogos de histidina no naturales ^{18}F-flúor (hasta 100GBq) en forma azeotrópica en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de MeCN) y carbonato de potasio (1 mg en 0,5 ml de agua) o carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua) calentando bajo nitrógeno a entre 100 y 120°C durante entre 20 y 30 minutos. Durante este tiempo, se agregaron y evaporaron 2-3 × 1ml de MeCN bajo vacío o con una corriente de nitrógeno. Luego de secar, se agregó una solución del precursor (entre 100 y 300 µl de entre 0,0025 y 0,08M mg en DMSO). El recipiente de reacción se selló y calentó a entre 50 y 90°C durante entre 5 y 15 minutos para efectuar el marcado. La mezcla de reacción cruda se analizó por HPLC. El pico de producto se confirmó mediante co-inyección de la mezcla de reacción con el estándar de F19 frío. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semi-preparativa para purificación. El pico de producto se colectó y diluyó con agua (entre 10 y 20ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F18 se eluyó del cartucho con EtOH (entre 1 y 2 ml).

Se secaron péptidos conteniendo Histidina natural con ^{18}F-flúor (hasta 100GBq) en forma azeotrópica en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de MeCN) y carbonato de ce-

sio (2,3 mg en 0,5 ml de agua) calentando bajo nitrógeno a entre 100 y 120°C durante entre 20 y 30 minutos. Durante este tiempo se agregaron y evaporaron 2-3 × 1ml de MeCN bajo vacío o con una corriente de nitrógeno. Luego de secar, se agregó una solución del precursor (entre 100 y 300 µl de entre 0,0025 y 0,08M mg en DMSO). El recipiente de reacción se selló y calentó a entre 50 y 90°C durante entre 5 y 15 minutos para efectuar el marcado. La mezcla de reacción cruda se analizó por HPLC. El pico de producto se confirmó mediante co-inyección de la mezcla de reacción con el estándar frío de F19. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semi-preparativa para purificación. El pico de producto se colectó y diluyó con agua (entre 10 y 20ml) y se inmovilizó en un cartucho de separación C18. El producto puro marcado con F18 se eluyó del cartucho con EtOH (entre 1 y 2 ml).

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su extensión completa. Las siguientes realizaciones preferidas específicas son, por lo tanto, para interpretarse como meramente ilustrativas, y no como limitantes del resto de la exposición en ninguna manera en absoluto.

Las[s] exposiciones[s] completa[s] de todas las aplicaciones, patentes y publicaciones, que se citan en la presen-

te se incorporan como referencia a la presente.

Los siguientes ejemplos se pueden repetir con similar éxito mediante la sustitución de los reactivos y/o condiciones de operación que se describen genéricamente o específicamente de esta invención por lo que se usan en los ejemplos precedentes.

A partir de la descripción precedente, un experto en la materia puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención y, sin alejarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer diferentes cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diferentes usos y condiciones.

Método general para preparar los compuestos

La porción de péptido de la molécula **-L-Y-U** puede prepararse convenientemente de acuerdo con procedimientos generalmente establecidos conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos, tales como la síntesis de péptidos en fase sólida. Puede emplearse una síntesis de péptidos en fase sólida con Fmoc, empleando una protección y una desprotección alternadas. Estos métodos están bien documentados en la literatura de péptidos (referencia: "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A practical approach*", editado por W. C. Chan y P. D. White, Oxford University Press 2000) (para hallar las definiciones de las abreviaturas, véanse las descripciones).

En los siguientes dos ejemplos esquemáticos se indica

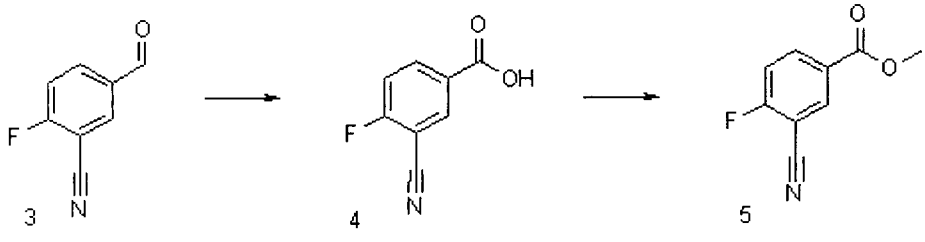
364

cómo preparar un compuesto que tiene la fórmula química general II usando un compuesto que tiene la fórmula química general I. En principio, los métodos presentados como esquemas más adelante son apropiados para generar compuestos que abarcan todo el espectro de la fórmula II, usando compuestos que abarcan todo el espectro de la fórmula I. Los ejemplos presentados más adelante se proporcionan meramente para ilustrar una manera de marcar un compuesto que tiene la fórmula química general I para obtener un compuesto que tiene fórmula química general II, y no ha de interpretarse que limitan la invención a los métodos presentados a modo de ejemplo en la presente documentación.

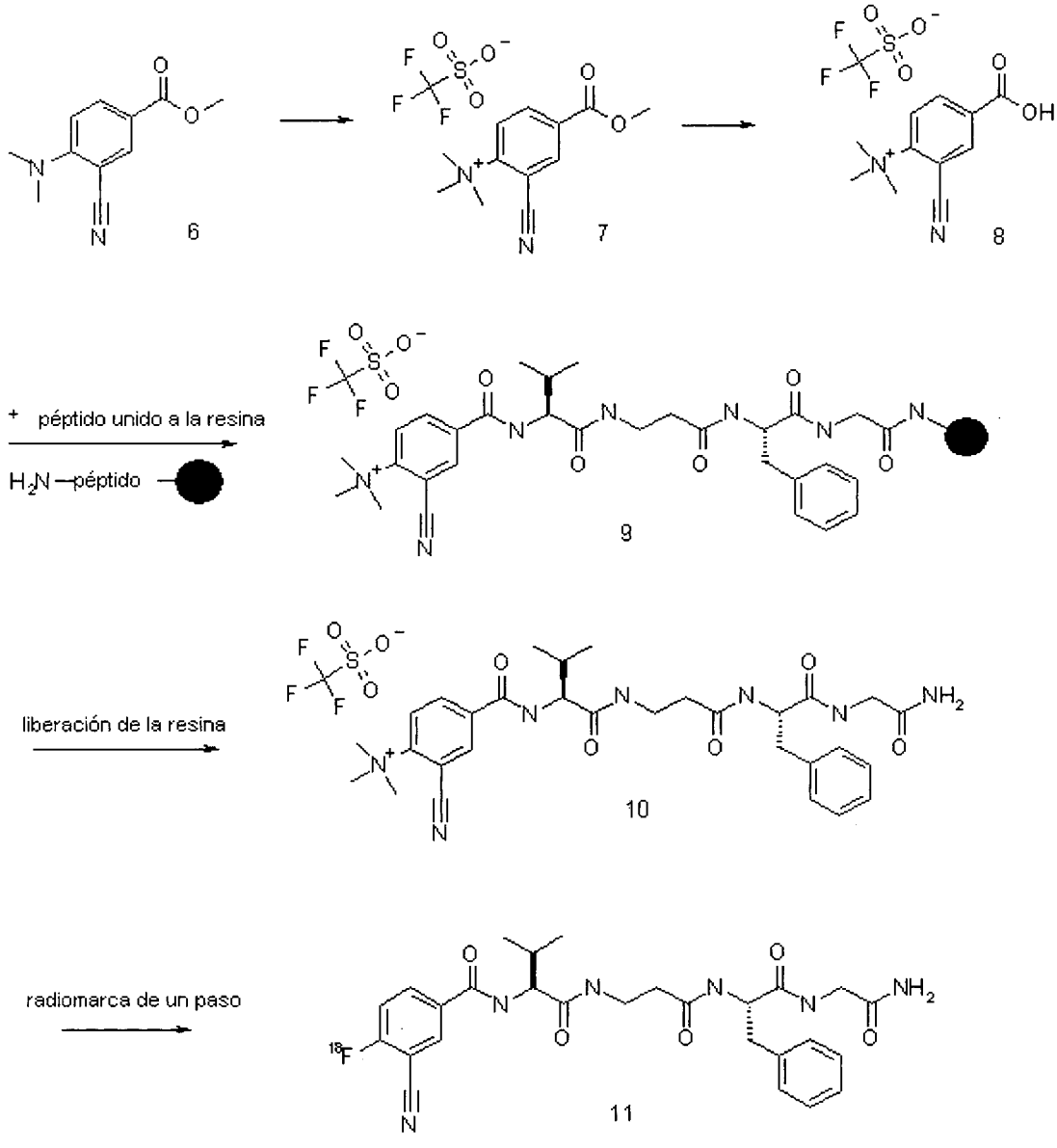
En el esquema 3 se ilustra un ejemplo de una ruta de síntesis para formar una porción aromática sustituida con trimetilamonio que contiene un péptido que tiene la fórmula química general I, y luego realizar directamente la radiomarca para obtener el compuesto marcado con ^{18}F correspondiente, que tiene la fórmula química general II.

La síntesis comienza con 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (**3**) disponible comercialmente, que se convierte en el ácido correspondiente (**4**) de acuerdo con métodos de oxidación conocidos, por ejemplo, usando reactivos de cromo, reactivos de manganeso u otros reactivos típicos bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica, y que pueden seleccionarse, sin limitaciones, entre los métodos descriptos y citados

en el libro "*Modern oxidation methods*", de Jan-Erling Bäckvall, Wiley-VCH, 2004. Un método útil comprende, por ejemplo, la oxidación con clorito de sodio en una solución de ter-butanol amortiguada con fosfato.



3 4 5



Esquema 3

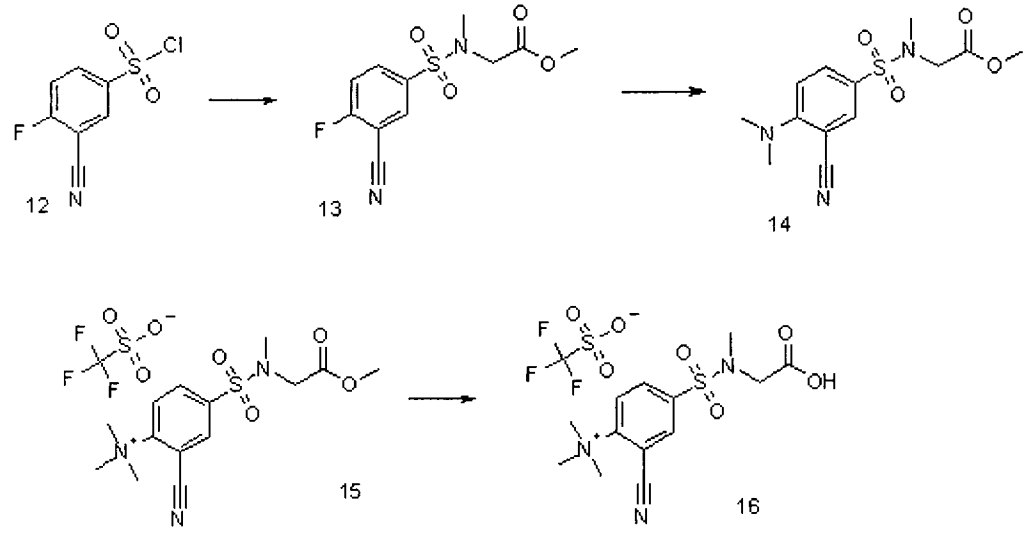
El ácido (**4**) puede convertirse en el éster de metilo correspondiente con metanol y cloruro de acetilo (*Helv. Chim. Acta*, 2005, 88, 7:1630-1657). Sin embargo, también es posible y útil la preparación de otros ésteres de alquilo (por ejemplo, éster de etilo), y otros métodos de esterificación bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica,

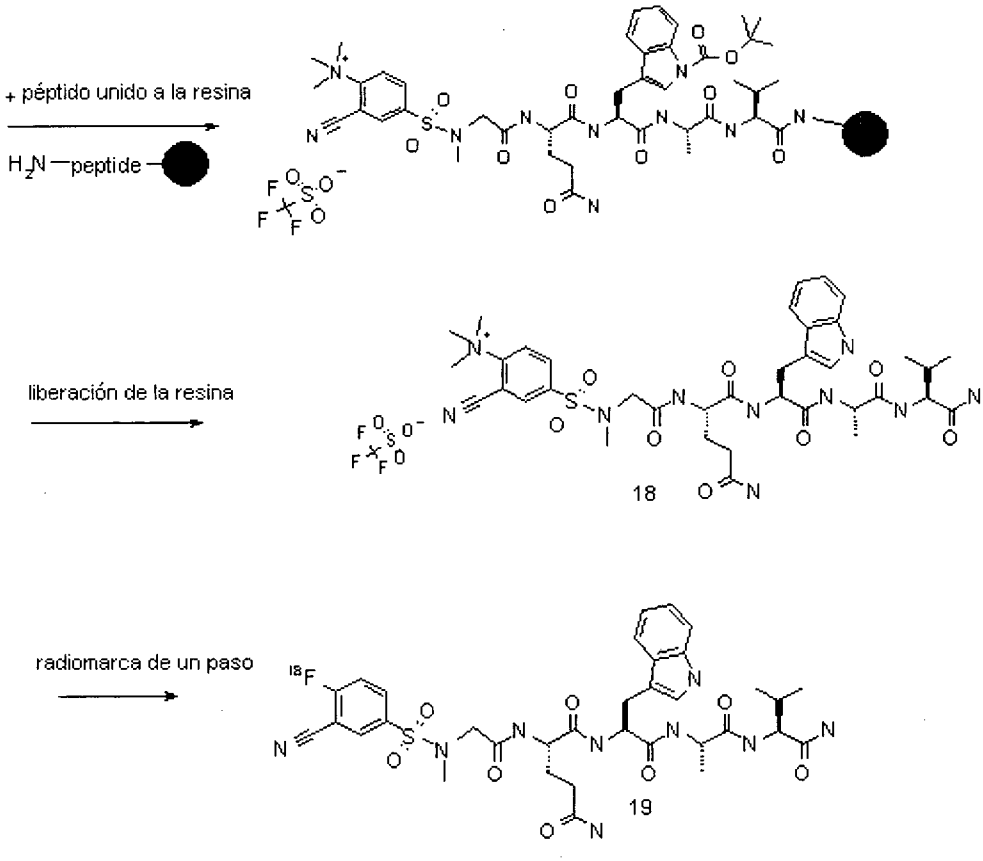
incluyendo variantes bajo condiciones básicas. El desplazamiento del fluoruro (**5**) con clorhidrato de dimetilamina o dimetilamina por una reacción de sustitución nucleofílica aromática puede efectuarse, por ejemplo, en una suspensión de DMSO y carbonato de potasio (por ejemplo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 23, 2000:2603-2606). Otros solventes útiles pueden seleccionarse, sin limitaciones, entre acetonitrilo y DMF. La cuarternización de la anilina (**6**) con ioduro de metilo, triflato de metilo u otros agentes alquilantes se efectúa en diclorometano en ebullición a una presión normal o incrementada (por ejemplo, 1-10 bar). Otros solventes útiles para esta reacción pueden seleccionarse, sin limitaciones, entre acetona y dicloroetano. El producto en bruto puede purificarse por cromatografía en columna de fase inversa. El éster de metilo (**7**) puede separarse en ácido trifluoro acético en ebullición y agua (*Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11:4189-4206), o bajo otras condiciones ácidas. El ácido (**8**) se une por síntesis en fase sólida (como se ilustra en el esquema 3) a un péptido unido en fase sólida para obtener la amida (**9**) (o ésteres), de acuerdo con métodos bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Los agentes de condensación típicos para estos tipos de uniones son diisopropilcarbodiimida o diciclohexilcarbodiimida, pero también pueden usarse otros agentes de condensación (véase, por ejemplo, Chan y White ("*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis* -

A Practical Approach"). Después, el péptido unido a la resina se separa de la resina por acidificación para obtener el péptido liberado (**10**). La separación también puede efectuarse de acuerdo con otros métodos apropiados, que dependen mayormente del tipo de conector. Los métodos para separar los péptidos de la resina son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica y se describen en la literatura (por ejemplo, Chan y White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*"). El péptido purificado (**10**) se convierte a 70°C ± 45°C con [^{18}F] fluoruro de potasio, carbonato de potasio y Kryptofix (4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diaza-biciclo[8.8.8]hexacosano) en dimetilsulfóxido para obtener el péptido marcado con ^{18}F deseado (**11**). Los reactivos y los solventes usados para esta radiofluoración son comunes y bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica desde hace muchos años, y se han descripto en muchas publicaciones (por ejemplo, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191). Sorprendentemente, se descubrió que la radiofluoración efectivamente tiene lugar, y que la temperatura puede reducirse hasta <90°C, de modo que el péptido no se dañe o se descomponga. El rango de temperatura preferido para realizar la radiofluoración de los compuestos de acuerdo con la fórmula I es de entre 10°C y 90°C. Es más preferible un rango de temperatura de entre 10°C y 70°C. Se prefiere aún más un rango de temperatura de entre 35°C y 65°C. Más aún se pre-

fiere un rango de temperatura de entre 45°C y 55°C. En mayor medida se prefiere una temperatura de 50°C para efectuar la radiofluoración de los compuestos que tienen la fórmula química general I para obtener los compuestos que tienen fórmula química general II.

Otro ejemplo de derivado de trimetil amonio se preparó como se indica en el esquema 4: Se unió cloruro de sulfonilo **12** disponible comercialmente con el metil éster de amina secundaria de sarcosina con la sulfonamida **13** en diclormetano y diisopropil etil amina para capturar el cloruro de hidrógeno. Otros solventes útiles para esta reacción pueden ser, sin limitaciones, DMF, THF, dioxano, dicloroetano, éter dietílico y éter de terbutilo. Otras bases útiles pueden ser, sin limitaciones, trimetilamina, N-metil morfolina, NMP y bicarbonato de sodio.





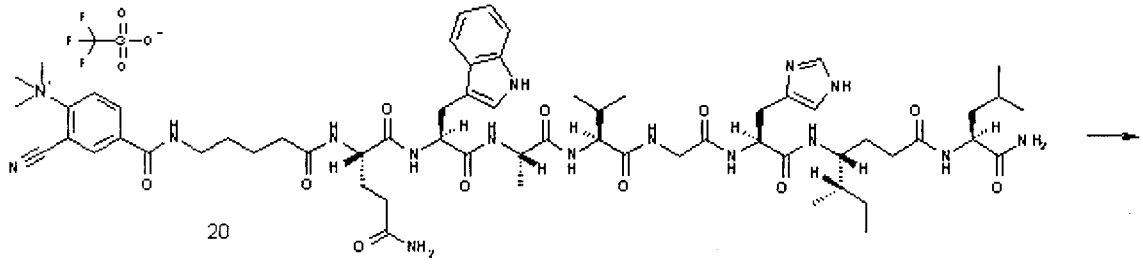
Esquema 4

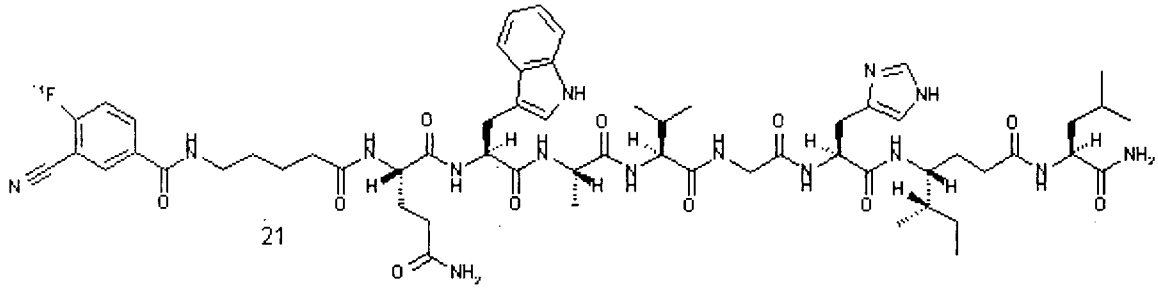
Después, la sulfonamida **13** se trató en una reacción de sustitución nucleofílica aromática con clorhidrato de dimetilamonio y carbonato de potasio en dimetilsulfóxido para obtener la dimetilanilina **14**. El derivado de anilina **14** se cuarternizó con triflato de metilo o ioduro de metilo en diclorometano o dicloroetano para obtener la sal de amonio **15**. El éster resultante **15** se separó bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en ácido trifluoro acético en ebullición y agua (*Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11:4189-4206). El ácido **16** se condensó para obtener el péptido unido a la resina de acuer-

do con métodos bien conocidos para aquellos entrenados en la técnica. Los agentes de condensación típicos para estos tipos de uniones son la diisopropilcarbodiimida o la diciclohexilcarbodiimida, pero también pueden usarse y se describen otros agentes de condensación. Se proporcionan ejemplos, sin limitaciones, en los métodos descriptos y citados en el libro Chan y White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*". El péptido de trimetilamonio unido a la resina **17** se separa posteriormente de la resina por acidificación, para obtener el péptido liberado (**18**). La separación también puede realizarse de acuerdo con otros métodos apropiados que dependen mayormente del tipo de conector. Los métodos para separar los péptidos de la resina son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica y se describen en la literatura (por ejemplo, Chan y White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*"). El péptido purificado (**18**) se convierte a 70°C ± 45°C con [^{18}F] fluoruro de potasio, carbonato de potasio y Kryptofix (4,7,13, 6,21,24-hexaoxa-1,10-diaza-biciclo[8.8.8]hexacosano) en dimetilsulfóxido para obtener el péptido marcado con ^{18}F deseado (**19**). Los reactivos y los solventes usados para esta radiofluoración son comunes y bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica desde hace muchos años, y se han descripto en muchas publicaciones (p.ej., *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191). Como base, además de carbonato de pota-

sio también puede usarse carbonato de tetraalquil amonio. Sorprendentemente, se descubrió que la radiofluoración efectivamente tiene lugar a las temperaturas suaves, por lo que el péptido no se daña o se descompone. El rango de temperatura preferido para realizar la radiofluoración de los compuestos de acuerdo con la fórmula I es de entre 10°C y 90°C. Es más preferible un rango de temperatura de entre 10°C y 70°C. Se prefiere aún más un rango de temperatura de entre 35°C y 65°C. Más aún se prefiere un rango de temperatura de entre 45°C y 55°C. En mayor medida se prefiere una temperatura de 50°C para efectuar la radiofluoración de los compuestos de acuerdo con la fórmula I para obtener los compuestos de acuerdo con la fórmula II.

Los péptidos más complejos también pueden marcarse directamente en un procedimiento de marca con ^{18}F de un paso: La siguiente reacción de fluoración (20 → 21; esquema 5) se realiza en DMSO a 70°C, con un tiempo de reacción de 15 minutos.



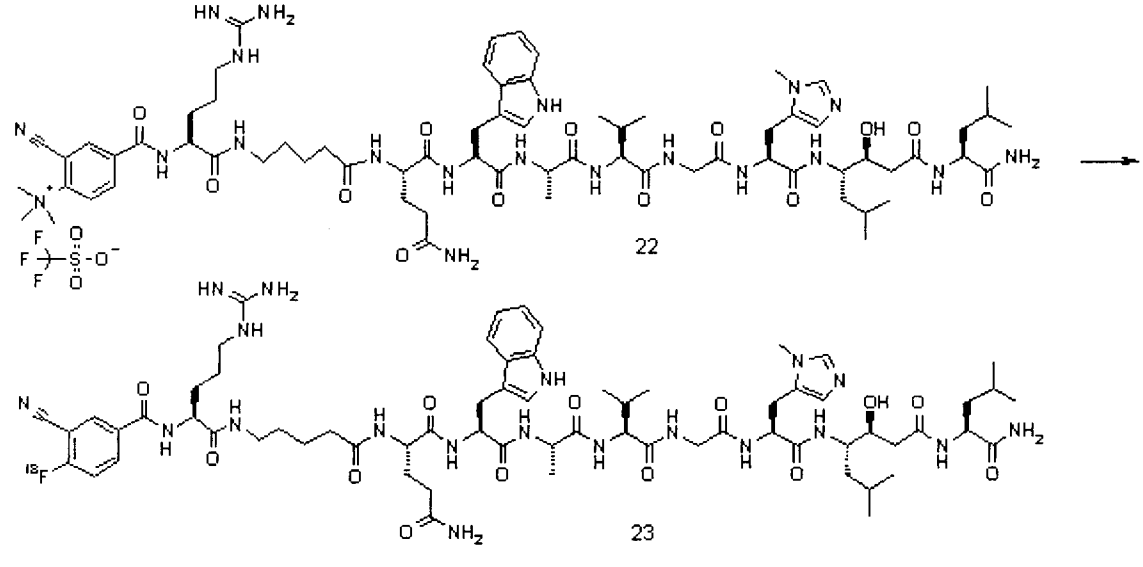


21

Esquema 5

Es sorprendente que las moléculas con un patrón complejo de funcionalidades no protegidas como este puedan marcarse con ^{18}F bajo estas condiciones suaves, con una incorporación elevada de fluoruro con ^{18}F. En el cromatograma de la Fig. 6 se ilustra el producto deseado como un pico en la versión radiactiva, mientras que la sustancia de referencia no radiactiva co-eluye en el cromatograma UV (cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con co-inyección de la sustancia de referencia fría).

En el siguiente esquema 6 se ilustra otro ejemplo de la marca de péptidos complejos con ^{18}F:



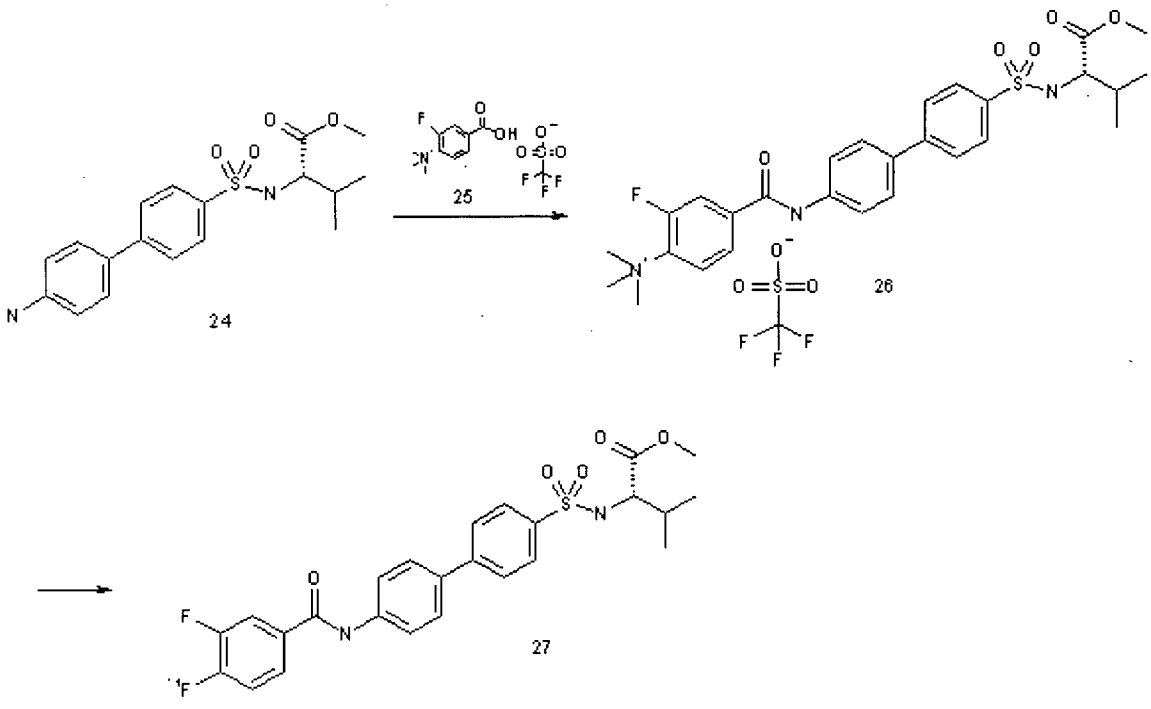
22

23

Esquema 6

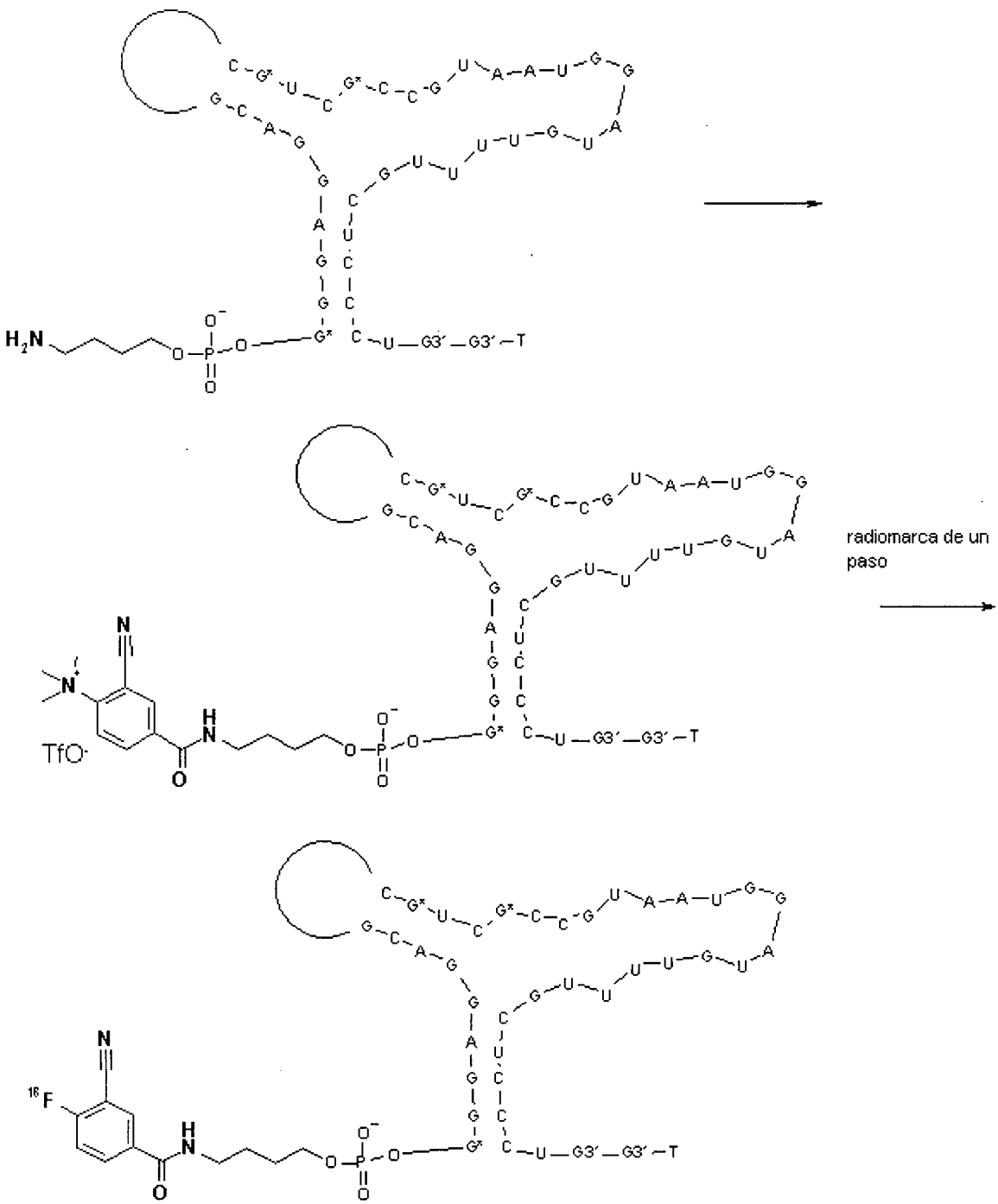
Nuevamente, en el siguiente cromatograma de HPLC se representa la versión radiactiva y la versión UV de los fluoropéptidos con ^{18}F y ^{19}F (23 y 22), respectivamente. La reacción de fluoración también se realiza en DMSO a 70°C, con un tiempo de reacción de 15 minutos. El cromatograma respectivo se ilustra en la Fig. 7 (cromatograma de la mezcla de reacción con co-inyección de la sustancia de referencia fría).

También es posible la marca de pequeñas moléculas con ^{18}F. Por ejemplo, el compuesto 24 (WO 2007/16538 A2) puede condensarse con el derivado de ácido benzoico de trimetilamonio 25 para obtener el precursor 26 para la marca con ^{18}F (esquema 7). Se efectúa la incorporación del fluoruro con ^{18}F para obtener el compuesto marcado con se efectúa 27 (la sustancia de referencia no radiactiva correspondiente se ha sido publicada (WO 2007/16538 A2)).



Esquema 7

En el esquema 8 se ilustra un ejemplo de la marca con ^{18}F de un oligonucleótido. TTA1 (Nucleic Acids Research, 2004, Vol. 32, No. 19, 5757-5765) se equipa con un derivado de trimetilamonio de fórmula III usando un agente condensador de triazina (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). La radiomarca con ^{18}F subsiguiente se obtiene con un rendimiento razonable, aunque la actividad específica fue relativamente baja, debido al hecho de que la purificación del compuesto marcado con ^{18}F se efectúa bajo circunstancias no óptimas.



Esquema 8

Ejemplos:

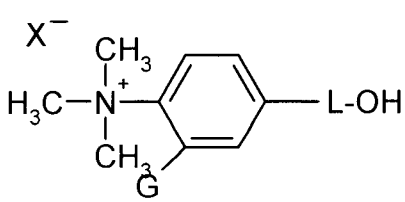
Ejemplo A:

Síntesis de X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--(C_6H_4(-G;-Q))--L--Y--U (Ia)

Síntesis de H-Y--U: La síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) involucra la adición en pasos de residuos de aminoácido a una cadena peptídica en crecimiento que está unida a un soporte o matriz insoluble, como por ejemplo poliestrireno. El residuo terminal C del péptido primero se une a un soporte disponible comercialmente (por ejemplo, resina amida Rink) con su grupo amino protegido con un agente protector de N, el grupo fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC). El grupo protector de amino se elimina con un agente desprotector adecuado como por ejemplo piperidina para FMOC y se agrega el siguiente residuo de aminoácido (en forma N-protegida) con un agente de acoplamiento como por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), di-isopropil-ciclohexilarbodiimida (DCCI), hidroxibenzotriazol (HOBt). Una vez formado el enlace peptídico, los reactivos se lavan para quitarse del soporte. Después de la adición del residuo final de (Y), el péptido se une al soporte sólido y está listo para el acoplamiento de X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G;-Q))$--L-OH.

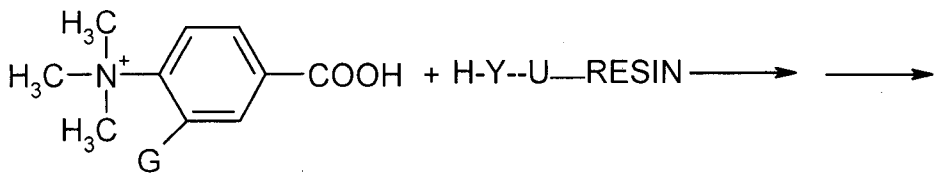
Síntesis de X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--$(C_6H_4(-G))$--L--Y--U (Ia)

Ia: L = CO, X^- = $CF_3SO_3^-$

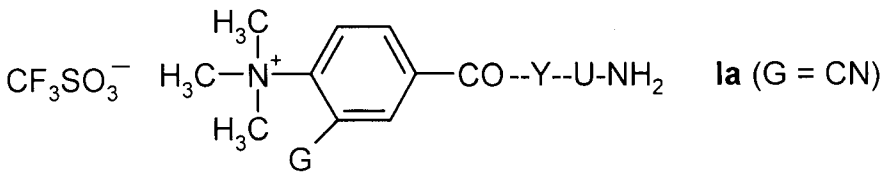


$(CH_3)_3N^+$-$(C_6H_4(-G))$-L-OH

-G = -CN, $-CF_3$, -F y otros especificados



5 (G = CN), **8** (G = CF_3), **11** (G = F)



Ia (G = CN)

A una suspensión de la resina -Y--U--RESIN en DMF (0.1 a 0.25 mmol), se agregó X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--(C_6H_4(-G))--L-OH (5, 8 o 11, 2 - 4 equivalentes) junto con tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.

El Ejemplo B describe la preparación de 5, 8 y 11.

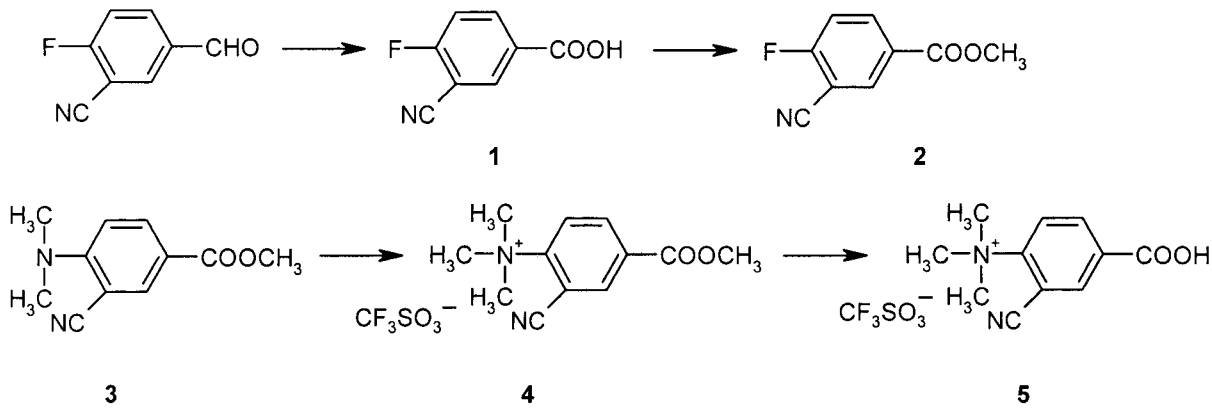
Después de 3-8 horas, la resina se lavó con DMF y diclorometano. El péptido Ia) se aisló de la resina usando una mezcla TFA:diisopropilsilano:fenol:agua la eliminación concomitante de los grupos protectores de aminoácido. El producto se purificó por HPLC usando un gradiente adecuado de TFA:H_2O: 0.1 TFA usando una columna de fase reversa C_{18}. Los producto se idenificaron por espectro de masa.

Ia-1: 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2: Peso molecular: Calculado: 1422.73, Hallado: 711.86 ($(M^+$+1)/2)

La Tabla 1 enumera todos los compuestos precursores trietilamonio Ia-1 - Ia-25 utilizados para el marcado de F-18

Ejemplo B

Preparación de X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)--(C_6H_4(-G))--L-OH$ 5 (-G = -CN)



a) Síntesis de ácido 3-Ciano-4-fluoro-benzoico:

A una solución agitada de 15.0 g (97,6 mmol) de 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (Aldrich), 150 ml de agua dest. y 630 ml de t-butanol se agregaron 40.8 g (361 mmol) de clorito de sodio y 35.9 g (230 mmol) de fosfato ácido de sodio dihidratado. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se volcó en una solución diluida acuosa de cloruro de hidrógeno (pH=3.5). El valor del pH se reajustó a pH=3.5 con cloruro de hidrógeno acuoso. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó por extracción con solución de carbonato ácido de sodio y diclorometano, acidificación con solución acuosa y filtración subsiguiente. El producto sólido crudo 1 se obtuvo con 90% de rendimiento (14.5 g, 87.8 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación. MS-ESI: 166 (M^+ +1, 77),

Análisis elemental:

Calculado: C 58.19% H 2.44% F 11.51% N 8.48%

Hallado: C 58.81% H 2.42% F 11.41% N 8,47%

b) Síntesis de metiéster de ácido 3-Ciano-4-fluoro-benzoico 2:

A una suspensión agitada de 16.0 g (96,9 mmol) de 1 y 161 ml de metanol se agregaron 30.4 g (387,6 mmol) de cloruro de acetilo por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución diluída de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado 2 se obtuvo con 78,1% de rendimiento (13.5 g; 75.7 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1, 57),

Análisis elemental:

Calculado: C 60.34% H 3.38% F 10.60% N 7.82%

Determinado: C 60.51% H 3.39% F 10.57% N 7,80%

c) Síntesis de metiéster de ácido 3-Ciano-4-dimetilamino-benzoico 3:

A una solución agitada de 24.0 g (134 mmol) de 2 y 240 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 13.2 g (161 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 38,9 g (281 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C.

El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluída de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo 3 se obtuvo con 94% de rendimiento (25,7 g, 126 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 59),

Análisis elemental:

Calculado: C 64.69% H 5.92% N 13.72%

Hallado: C 64.79% H 5,95% N 13.69%

d) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (2-Ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio 4:

A una solución agitada de 6.16 g (30.2 mmol) de 3 y 110 ml de diclorometano se agregaron 50.0 g (302 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se agregó dietiléter. Después de la evaporación de un tercio del volumen del solvente el compuesto deseado precipitó y el resto del solvente se decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua-gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto desado 4 se obtuvo con 69 % de rendimiento(20.8 mmol, 7.68 g).

MS-ESI: 219 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 42.39% H 4.10% F 15.47% N 7.61%

Hallado: C 42.42% H 4.12% F 15.41% N 7.59%

e) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio 5:

Una solución de 4,01 g (10.9 mmol) de 4, 95 ml de agua dest. y 95 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 5 se obtuvo con 93% de rendimiento (3.59 g, 10.1 mmol) y el compuesto crudo 5 se usó para el paso siguiente sin purificación.

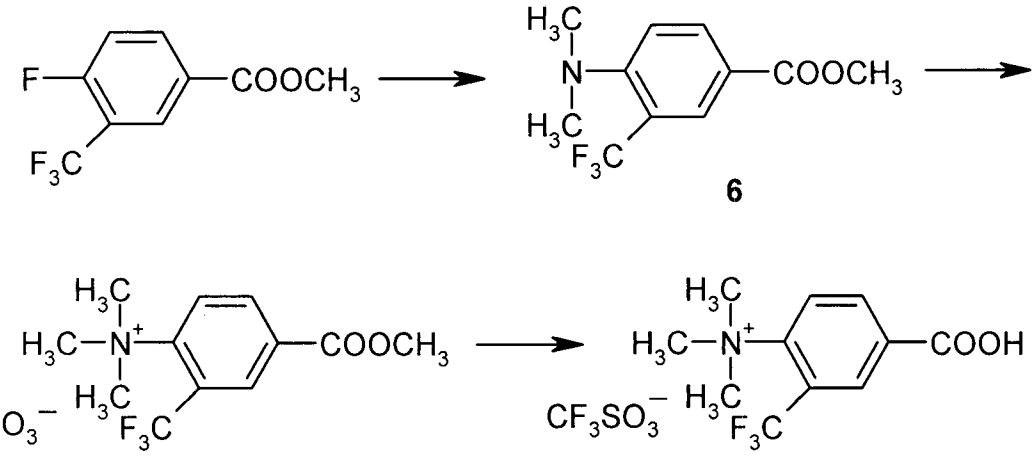
MS-ESI: 205 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 40.68% H 3.70% F 16.09% N 7.91%

Hallado: C 40.72% H 3.71% F 16.06% N 7,91%

Preparación de RG-L_1-B_1-OH 8 (G = CF_3)



6

7 8

a) metiéster de ácido 4-Dimetilamino-2-trifluorometil-benzoico 6:

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiéster de ácido 4-Fluoro-2-trifluorometil-benzoico (Rarechem) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluída de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 6 se obtuvo con 72 % de rendimiento (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 78).

Análisis elemental: C 53.44% H 4.89% F 23.05% N 5.67%

Hallado: C 53.46% H 4.91% F 23,04% N 5.64%

b) Trifluoro-metansulfonato de(4-metoxicarbonil-3-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio 7:

A una solución agitada de 3,09 g (12,5 mmol) de 6 y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metil-triflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 7 se obtuvo con 69% de rendimiento (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+ , 87),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.96% H 3.68% F 27.71% N 3.41%

Determinado: C 38.01% H 3.63% F 27.69% N 3.41%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-trifluorometil-fenil)-trimetilamonio 8:

Una solución de 2,84 g (6,92 mmol) de 7, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietíli-

co. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 89% de rendimiento (2,45 g; 6.16 mmol) y el compuesto crudo 8 se usó para el paso siguiente sin purificación.

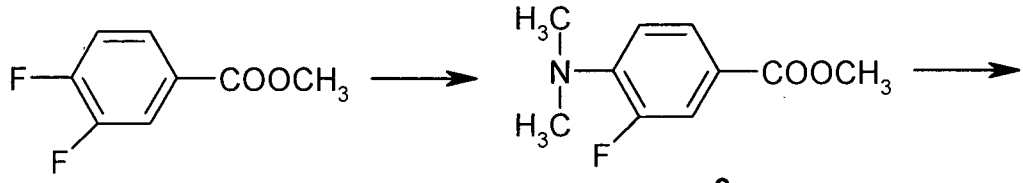
MS-ESI: 248 (M^+ , 59),

Análisis elemental:

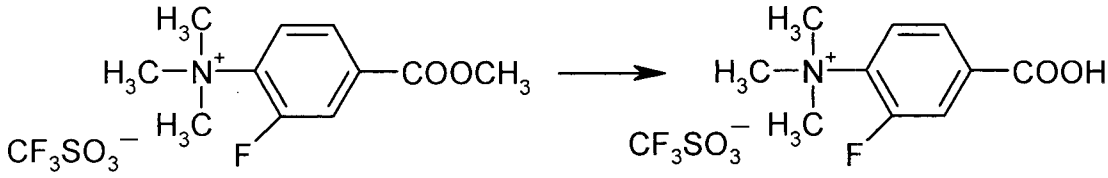
Calculado: C 36.28% H 3.30% F 28.69% N 3.53%

Determinado: C 36.30% H 3,32% F 28.67% N 3,52%

Preparación de X^- $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$--(C_6H_4(-G))--L-OH 10 (-G = -F)



9



10 11

a) metiéster de ácido 3-fluoro-4-dimetilamino-benzoico 9: A una solución agitada de 38,7g (225 mmol) de metiéster de ácido 3.4-difluoro-benzoico (Apollo) y 600 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 22.3 g (270 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 65.4 g (473 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 55°C en un auto-

clave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluída de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo 9 se obtuvo con 71% de rendimiento (31.5 g, 160.0 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 72).

Análisis elemental:

Calculado: C 60.91% H 6.13% F 9.63% N 7.10%

Hallado: C 60.99% H 6.15% F 9.60% N 7.07%

b) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio 10:

A una solución agitada de 3,90 g (19,8 mmol) de 9 y 70 ml de diclorometano se agregaron 32.5 g (198 mmol) de metil-triflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 días a temperatura ambiente y se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente se decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 10 se obtuvo con 80% de rendimiento (5,72 g, 15.84 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 39.89% H 4.18% F 21.03% N 3.88%

Hallado: C 39.93% H 4.20% F 21.01% N 3.84%

c) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-fluoro-fenil)-trimetil-amonio 11:

Una solución de 4,00 g (11.1 mmol) de 10, 96 ml de agua dest. y 96 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 11 se obtuvo con 92% de rendimiento (3.54 g, 10.2 mmol) y el compuesto crudo 11 se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 198 (M^+, 76),

Análisis elemental:

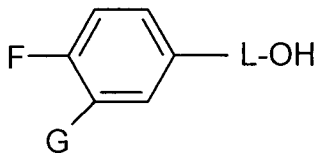
Calculado: C 38.04% H 3.77% F 21.88% N 4.03%

Hallado: C 38.10% H 3.79% F 21.81% N 4,00%

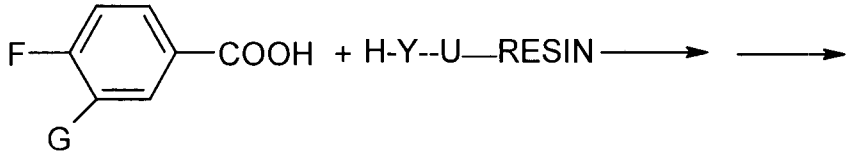
Ejemplo C:

Síntesis de F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (IIB-a)

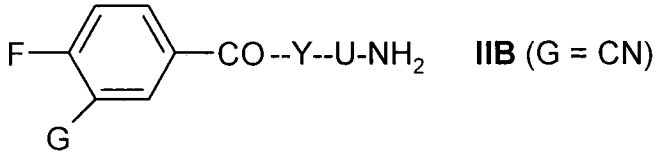
Para la identificación de ^{18}F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U, se prepararon estándares de referencia, ^{19}F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación.



F-(C_6H_4(-G)-L-OH



1 (G = CN), **12** (G = CF_3), **13** (G = F)



IIB (G = CN)

Los compuestos 1, 12 y 13 se obtuvieron comercialmente.

La síntesis de H-Y--U--RESINA y el acoplamiento de ^{19}F-(C_6H_4(-G))--L-OH se efectuaron de acuerdo con los métodos que se describen en e Ejemplo A.

IIB-a-1: 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2, Peso molecular, Calculado: 1382,62, Hallado: 691,9 ((M^++1)/2)

En la Tabla 2 se enumeran todos los compuestos F-19 (IIB-a-1 a IIB-a-25) preparados para la identificación cromatográfica de los productos resultantes de Ia-1 - Ia-25 usados para marcar con F-18, así como las afinidades de unión. En la Tabla se enumeran todos los demás compuestos F-19 usados en el análisis SA para la selección de los análogos de gran afinidad. La medición de las constantes de unión se describe en el Ejemplo D.

Ejemplo D:

Se evaluó la especificidad y afinidad de unión *in vitro* de los análogos de bombesina para el receptor de bombesina 2 (GRPR) mediante un ensayo de unión competitiva al receptor usando ^{125}I-[Tir^4]-bombesina (Perkin Elmer; actividad específica 81,4 TBq/mmol) como radioligando específico de GRPR. El ensayo se realizó basado en la tecnología del ensayo de proximidad por centelleo (SPA) (J.W.Carpenter *et al.*, *Meth. Mol. Biol.*, 2002; 190:31-49) usando membranas celulares que contienen GRPR (Perkin Elmer) y esferas PVT recubiertas con aglutinina de germen de trigo (WGA) (Amersham Bioscience).

Brevemente, se mezclaron membranas que contienen GRPR y esferas WGA-PVT en solución amortiguadora de ensayo (Tris/HCl 50 mM pH 7,2, $MgCl_2$ 5 mM, EGTA 1 mM, inhibidor de proteasa completo (Roche Diagnostics GmbH) y PEI 0,3%) para dar concentraciones finales de aproximadamente 100 µg/ml de proteína y 40 mg/ml de esferas de PVT-SPA. El ligando ^{125}I-[Tir^4]-bombesina se diluyó hasta 0,5 nM en solución amortiguadora de ensayo. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para obtener luego soluciones madre 1 mM, que se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo hasta 8 pM - 1,5 µM.

Después se condujo el ensayo de la siguiente manera: Primero, se colocaron 10 µl de solución del compuesto cuya unión será evaluada en placas blancas de 384 cavidades (Op-

tiplate-384, Perkin-Elmer). A continuación, se agregaron 20 µl de mezcla de GRPR/esferas de WGA-PVT y 20 µl de la solución de ligando. Después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregaron otros 50 µl de solución amortiguadora de ensayo, se selló la placa y se centrifugó durante 10 min a 520xg a temperatura ambiente. Las señales se midieron en un equipo TopCount (Perkin Elmer) con 1 min de tiempo de integración por cavidad. El valor de IC_{50} se calculó por regresión no lineal usando el software de análisis de datos GraFit (Erithacus Software Ltd.). Además, se calculó la K_I basado en el valor de IC_{50} para el compuesto de prueba, así como la K_D y la concentración del ligando ^{125}I-[Tir^4]-bombesina. Los experimentos se condujeron con muestras por cuadruplicado.

Las afinidades de unión que se midieron para todos los compuestos F-19 fríos se enumeran en la Tabla 2.

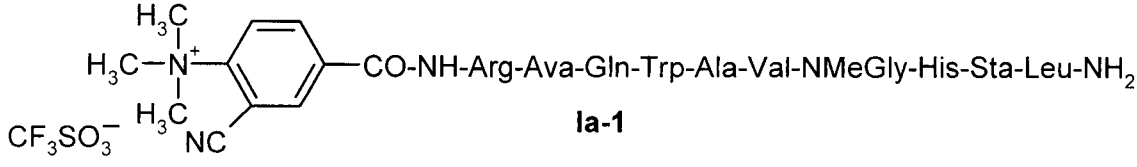
Ejemplo E:

Método general de radiomarcado

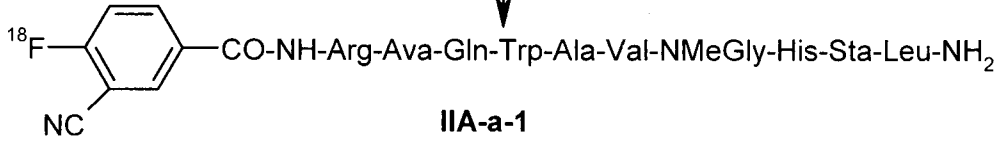
En un vial Wheaton de 5 ml, se secó azeptrópicamente ^{18}F-fluoruro (hasta 40 GBq) en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de CH_3CN) y carbonato de potasio (1 mg en 0,5 ml de agua) o carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua) por calentamiento bajo flujo de nitrógeno a 110-120°C durante 20-30 minutos. Durante este lapso, se agregaron 3 × 1 ml de CH_3CN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solu-

ción de Ia-1 (2 mg) en 150 µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 50-70°C durante 5-15 min para que tuviera lugar el marcado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,7 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50 × 4,6 mm, 1,8 µ, 2 ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: B 5%-95% sobre 7 min o Columna Econosphere C18, 53 × 7 mm, 3 µm, 3 ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + TFA 0,1%, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + TFA 0,1%, gradiente: B 5-95% sobre 7 min. El producto IIA-a-1 marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar de flúor F-19 frío (IIB-a-1) por HPLC analítica Econsphere.

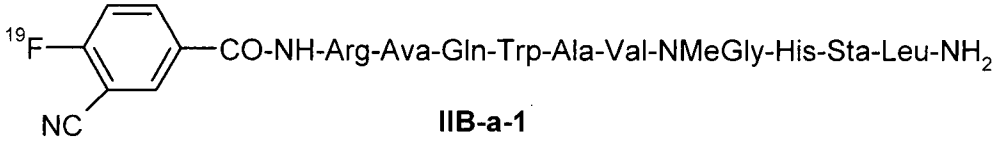
El producto IIA-a-1 se obtuvo radio HPLC preparativa para dar el péptido marcado con F-18 deseado.



Ia-1



IIA-a-1



IIB-a-1

Las HPLC de Ia-1, IIA-a-1 y IIB-a-1 se ilustran en las Figs. 1 y 2.

Condiciones de HPLC de acuerdo con la Fig. 1: Columna: C-18, Gradiente: A: 10% de CH_3CN: 90% de H_2O, B: 90% de CH_3CN: 10% de H_2O con 0,1% de TFA (UPLC); velocidad de flujo: 2 ml, 1% de A a 99% de B en 2 minutos.

Condiciones de HPLC de acuerdo con la Fig. 2: Columna: C-18, Gradiente: A: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04; B: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04/ACN 3/7; velocidad de flujo: 2 ml, 5% de A a 95% de B en 7 minutos. Tiempo de retención de IIA-a-1 - 5,01 minutos, de IIB-a-1 - 4,89 minutos.

De forma similar, los compuestos indicados en la Tabla 1 (Ia-2 a Ia-22) se marcaron con ^{18}F para obtener los péptidos marcados con ^{18}F IIA-a-2 a IIA-a-22 (Tabla 3), respectivamente. El comportamiento cromatográfico de IIA-a-2 a IIA-a-22 se comparó con IIB-a-2 a IIB-a-22, respectivamente, para obtener una caracterización completa en estudios en roedores y de diagnóstico por imágenes.

Estabilidad de IIA-a-1 en suero humano:

Para calificar para un uso preclínico y clínico, es necesario establecer la estabilidad de los compuestos en suero humano. El compuesto, 70 µl de suero humano que contenía el péptido marcado con ^{18}F (5,89 MBq/ml), se incubó a 37°C por 90 minutos. Se tomó una alícuota a diversos intervalos y se expresó la pureza por HPLC. La pureza se evaluó en … (?) ba-

jo dos condiciones diferentes. Se usó un sistema amortiguador de bifosfato de potasio como fase móvil para medir la estabilidad de la marca de ^{18}F unida.

Los cromatogramas de HPLC se ilustran en la Fig. 3. Condiciones de HPLC: Columna: C-18, Gradiente: A: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04; B: K_2HPO_4 10 mM, pH: 9,04/ACN 3/7; velocidad de flujo: 2 ml, 5% de A a 95% de B en 7 minutos.

Se usó un sistema de ácido trifluoroacético como fase móvil para medir la estabilidad de la molécula completa. Columna: C-18, Gradiente: A: 10% de CH_3CN: 90% de H_2O, B: 90% de CH_3CN: 10% de H_2O con 0,1% de TFA (cromatogramas en la Fig. 4).

En los experimentos anteriores se demuestra claramente que en los compuestos de la presente invención, el isótopo de ^{18}F y la molécula de direccionamiento de la invención, [18]F-C_6H_4(-G,-Q)--L--Y-(IIA), son estables en suero humano.

De forma similar, los compuestos indicados en la Tabla 1 (Ia-1 a Ia-22) se marcaron con ^{18}F para obtener los péptidos marcados con ^{18}F IIA-a-1 a IIA-a-22 (Tabla 3), respectivamente. El comportamiento cromatográfico de IIA-a-1 a IIA-a-22 se comparó con IIB-a-1 a IIB-a-22, respectivamente, para obtener una caracterización completa en estudios en roedores y de diagnóstico por imágenes

Ejemplo 1

a) metiléster de ácido 2-cloro-4-dimetilamino-benzoico (1a)

A una solución agitada de 4,00g (20.6 mmol) de metiléster de ácido 2-cloro-4-fluoro-benzoico (Apollo) y 60 ml de dimetil-sulfóxido se agregaron 2.03 g (24,7 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 5,97 g (43.2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo **1a** se obtuvo con 99 % de rendimiento (4,36 g, 20.4 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 213 / 215 (M^+ +1, 64 / 48).

Análisis elemental:

Calculado: C 56.21% H 5.66% N 6.56%

Determinado: C 56.39% H 5,67% N 6.54%

b) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (3-cloro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (1b)

A una solución agitada de 4.49 g (21.0 mmol) de **1a** y 75 ml de diclorometano se agregaron 34,5 g (210 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se agregaron 17 g (10 mmol) de metiltriflato (Aldrich) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó

y el solvente decantó y el sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **1b** se obtuvo con 86% de rendimiento (6,86 g, 18,1 mmol).

MS-ESI: 228/230 (M^+ , 81),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.15% H 4.00% F 15.09% N 3.71%

Determinado: C 38.18% H 4.02% F 15.04% N 3.70%

c) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-cloro-fenil)-trimetil-amonio (1c).

Una solución de 0.5 g (1.32 mmol) de **1b**, 12 ml de agua dest. y 12 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo **1c** se obtuvo con 98% de rendimiento (471 mg, 1.3 mmol) y el compuesto crudo **1c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 214 / 216 (M^+ , 89 / 56),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.32% H 3.60% F 15.67% N 3.85%

Determinado: C 36.37% H 3.63% F 15.61% N 3,83%

d) Síntesis de sal triflato de (4-Trimetilamonio-2-cloro-

346

benzoil)-Trp-Ala-Val-Leu-NH_2- (1d).

A una solución agitada de 72.8 mg (0.2 mmol) **1c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Trp(Boc)-Ala-Val-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 69,4 mg (0.2 mmol) **1c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(1d)** con 30.0 % de rendimiento - 16.2 mg (0.0195 mmol).

MS-ESI: 683/685 (M^+, 39 / 26)

e) Síntesis de [^{18}F]-(4-Fluoro-2-cloro-benzoil)-Trp-Ala-Val-Leu-NH_2 (1e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (316MBq, 33µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **1d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **1e** se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 2

a) Síntesis de ácido 3-Ciano-4-fluoro-benzoico (2a).

A una solución agitada de 15.0 g (97,6 mmol) 2-fluoro-5-formil-benzonitrilo (Aldrich), 150 ml de agua dest. y 630 ml de t-butanol se agregaron 40.8 g (361 mmol) de clorito de sodio y 35.9 g (230 mmol) de fosfato ácido de sodio dihidratado. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se

volcó en una solución diluida acuosa de cloruro de hidrógeno (pH=3.5). El valor de pH se reajustó a pH=3.5 con cloruro de hidrógeno acuoso. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (10:1). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio) y se concentró. El residuo se purificó por extracción con solución de carbonato ácido de sodio y diclorometano, acidificación con solución acuosa y filtración subsiguiente. El producto sólido crudo **2a** se obtuvo con 90% de rendimiento (14.5 g, 87.8 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 166 (M^+ +1, 77),

Análisis elemental:

Calculado: C 58.19% H 2.44% F 11.51% N 8.48%

Determinado: C 58.81% H 2.42% F 11.41% N 8,47%

b) Síntesis de metiléster de ácido 3-Ciano-4-fluoro-benzoico (2b).

A una suspensión agitada de 16.0 g (96,9 mmol) de **2a** y 161 ml de metanol se agregaron 30.4 g (387,6 mmol) de cloruro de acetilo por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado **2b** se obtuvo con 78,1% de rendimiento (13.5 g; 75.7 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1, 57),

Análisis elemental:

Calculado: C 60.34% H 3.38% F 10.60% N 7.82%

Determinado: C 60.51% H 3.39% F 10.57% N 7,80%

c) Síntesis de metiléster de ácido 3-Ciano-4-dimetilamino-benzoico (2c).

A una solución agitada de 24.0 g (134 mmol) **2b** y 240 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 13.2 g (161 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 38,9 g (281 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo **2c** se obtuvo con 94% de rendimiento (25,7 g, 126 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 59),

Análisis elemental:

Calculado: C 64.69% H 5.92% N 13.72%

Determinado: C 64.79% H 5,95% N 13.69%

d) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (2-Ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (2d).

A una solución agitada de 6.16 g (30.2 mmol) de **2c** y 110 ml de diclorometano se agregaron 50.0 g (302 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó

durante la noche y se agregó dietiléter. Después de la evaporación de un tercio del volumen de solvente el compuesto deseado precipitó y el resto del solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **2d** se obtuvo con 69 % de rendimiento (20.8 mmol, 7.68 g).

MS-ESI: 219 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 42.39% H 4.10% F 15.47% N 7.61%

Determinado: C 42.42% H 4.12% F 15.41% N 7.59%

e) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio; (2e).

Una solución de 4,01 g (10.9 mmol) de **2d**, 95 ml de agua dest. y 95 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo **2e** se obtuvo con 93% de rendimiento (3.59 g, 10.1 mmol) y el compuesto crudo **2e** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 205 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 40.68% H 3.70% F 16.09% N 7.91%

401

Determinado: C 40.72% H 3.71% F 16.06% N 7,91%

f) Síntesis de péptido

(4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Arg-Ala-His(□-Me)-Leu-NH_2 - sal triflato, (2f).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Arg(Pbf)-Ala-His(□-Me)-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de

agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como co-solvente para obtener el producto deseado (2f) con 27,0 % de rendimiento - 14,9 mg (0.0176 mmol).

MS-ESI: 698 (M^+, 100).

g) Síntesis de

$[^{18}F]$-(4-Fluoro-3-ciano-benzoil)- Arg-Ala-His(□-Me)-Leu-NH_2 (2g).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (356 MBq, 38 µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 2f (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 10 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 (2g) se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 3

a) metiléster de ácido 3-Fluoro-4-dimetilamino-benzoico (3a)

A una solución agitada de 38,7g (225 mmol) de metiléster de

ácido 3.4-difluoro-benzoico (Apollo) y 600 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 22.3 g (270 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 65.4 g (473 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5h a 55°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo 3a se obtuvo con 71% de rendimiento (31.5 g, 160.0 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 72).

Análisis elemental:

Calculado: C 60.91% H 6.13% F 9.63% N 7.10%

Determinado: C 60.99% H 6.15% F 9.60% N 7.07%

b) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (3b)

A una solución agitada de 3,90 g (19,8 mmol) de 3a y 70 ml de diclorometano se agregaron 32.5 g (198 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 días a temperatura ambiente y se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18)

(acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 3b se obtuvo con 80% de rendimiento (5,72 g, 15.84 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 39.89% H 4.18% F 21.03% N 3.88%

Determinado: C 39.93% H 4.20% F 21.01% N 3.84%

c) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-fluoro-fenil)-trimetil-amonio (3c).

Una solución de 4,00 g (11.1 mmol) de 3b, 96 ml de agua dest. y 96 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 3c se obtuvo con 92% de rendimiento (3.54 g, 10.2 mmol) y el compuesto crudo 3c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 198 (M^+, 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.04% H 3.77% F 21.88% N 4.03%

Determinado: C 38.10% H 3.79% F 21.81% N 4,00%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-fluoro-benzoil)-Gly-Thr-Tir-Ala-NH_2- sal triflato (3d).

A una solución agitada de 69,4 mg (0.2 mmol) de 3c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65

mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Gly-Thr(OtBu)-Tir(O-tBu)-Ala-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 69,4 mg (0.2 mmol) de 3c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (3d) con 41.6 % de rendimiento - 20.0 mg (0.027 mmol).

MS-ESI: 590 (M^+, 100)

e) Síntesis de

(3-Fluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoil)-Gly-Thr-Tir-Ala-NH_2

(3e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (405 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 3e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 4

a) metiléster de ácido 2-Fluoro-4-dimetilamino-benzoico (4a)

A una solución agitada de 3,87 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 2.4-difluoro-benzoico (Apollo) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5h a 55°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó

dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 4a se obtuvo con 55% de rendimiento (2.44 g, 12.4 mmol).

MS-ESI: 198 (M^+ +1, 86).

Análisis elemental:

Calculado: C 60.91% H 6.13% F 9.63% N 7.10%

Determinado: C 60.95% H 6.14% F 9.59% N 7.08%

b) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (3-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (4b)

A una solución agitada de 2.46 g (12.5 mmol) de 4a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20.5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días. El solvente se sustituyó cuidadosamente por dicloroetano. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 4b se obtuvo con 80% de rendimiento (3.61 g, 10.0 mmol).

MS-ESI: 212 (M^+, 77),

Análisis elemental:

Calculado: C 39.89% H 4.18% F 21.03% N 3.88%

Determinado: C 39.94% H 4.21% F 21.00% N 3.85%

c) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-fluoro-fenil)-trimetil-amonio (4c).

Una solución de 2.50 g (6,92 mmol) de 4b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 4c se obtuvo con 100% de rendimiento (2.40 g; 6,92 mmol) y el compuesto crudo 4c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 198 (M^+ , 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.04% H 3.77% F 21.88% N 4.03%

Determinado: C 38.09% H 3,80% F 21.82% N 4,01%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2-fluoro-benzoil)-Lys(N-dimetil)-Ala-Gly-Leu-NH_2- sal triflato (4d).

A una solución agitada de 69,4 mg (0.2 mmol) de 4c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Lys(N-dimetil)-Ala-Gly-Leu-NH_2 unido a resina Rink

(carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 69,4 mg (0.2 mmol) de 4c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua:acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (4d) con 45,0 % de rendimiento - 24,7 mg (0.0293 mmol).

MS-ESI: 596 (M^+, 100)

e) Síntesis de (2-Fluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoil)-Lys(N-dimetil)-Ala-Gly-Leu-NH_2 (4e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (385 MBq, 39µl). El

solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 4d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 10 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 4e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 5

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-2.3-difluoro-benzoico (5a)

A una solución agitada de 4,28 g (22.5 mmol) metiléster de ácido 2.3.4-Trifluoro-benzoico (Apollo) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5h a 55°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio,

se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **5a** se obtuvo con 69 % de rendimiento (3.34 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 216 (M^+ +1, 81).

Análisis elemental: C 55.81% H 5.15% F 17.66% N 6.51%

Determinado: C 55.90% H 5.19% F 17.63% N 6,48%

b)Trifluoro-metansulfonato de (2,3-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (5b)

A una solución agitada de 2.69 g (12.5 mmol) de **5a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20.5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **5b** se obtuvo con 82% de rendimiento (3,88 g, 10.3 mmol).

MS-ESI: 230 (M^+, 34),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.00% H 3.72% F 25.04% N 3.69%

Determinado: C 38.04% H 3.74% F 25.00% N 3.67%

c)Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2.3-difluoro-fenil)-trimetil-amonio; (5c).

Una solución de 2.63 g (6,92 mmol) **5b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo **5c** se obtuvo con 89% de rendimiento (2.24 g; 6.16 mmol) y el compuesto crudo **5c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 216 (M^+, 77),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.17% H 3.31% F 26.01% N 3.83%

Determinado: C 36.21% H 3.32% F 26.00% N 3,81%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2.3-difluoro-benzoil)-Val-Arg-Ser-Gly-NH_2- sal triflato (5d).

A una solución agitada de 73 mg (0.2 mmol) **5c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-Arg(Pbf)-Ser(OtBu)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 73 mg (0.2 mmol) de 5c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina

y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (5d) en 39,5 % de rendimiento - 19,6 mg (0.0256 mmol).

MS-ESI: 616 (M^+, 100)

e) Síntesis de

(2.3-Difluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoil)-Val-Arg-Ser-Gly-NH_2 (5e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (319 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 5d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la

mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 5e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 6

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-2.6-difluoro-benzoico (6a)

A una solución agitada de 4,28 g (22.5 mmol) metiléster de ácido 2.4,6-Trifluoro-benzoico (Apollo) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 5h a 55°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 6a se obtuvo con 74 % de rendimiento (3.59 g, 16.7 mmol).

MS-ESI: 216 (M^+ +1, 69).

Análisis elemental: C 55.81% H 5.15% F 17.66% N 6.51%

Determinado: C 55.89% H 5.18% F 17.64% N 6,49%

b)Trifluoro-metansulfonato de (2.6-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (6b)

A una solución agitada de 2.69 g (12.5 mmol) de 6a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20.5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 6b se obtuvo con 78% de rendimiento (3.70 g, 9,75 mmol).

MS-ESI: 230 (M^+ , 55),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.00% H 3.72% F 25.04% N 3.69%

Determinado: C 38.05% H 3.73% F 25.01% N 3.68%

c)Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2.6-difluoro-fenil)-trimetil-amonio; (6c).

Una solución de 2.63 g (6,92 mmol) de 6b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente

con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 6c se obtuvo con 92% de rendimiento (2.38 g; 6.37 mmol) y el compuesto crudo 6c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 216 (M^+ , 70),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.17% H 3.31% F 26.01% N 3.83%

Determinado: C 36.20% H 3.33% F 25.99% N 3,82%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2.6-difluoro-benzoil)-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2- sal triflato (6d).

A una solución agitada de 73 mg (0.2 mmol) de 6c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 73 mg (0.2 mmol) de 6c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluo-

roacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (6d) con 19,6 % de rendimiento - 9,75 mg (0.0127 mmol).

MS-ESI: 616 (M^+, 100)

e) Síntesis de (2.6-Difluoro-4-[^{18}F]-fluoro-benzoil)-Gly-Pro-Phe-Val-NH_2 (6e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (320 MBq, 37µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 6d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado

con F-18 6e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 7

a) metiléster de ácido 2-Bromo-4-dimetilamino-benzoico (7a)

A una solución agitada de 5,24 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 2-Bromo-4-fluoro-benzoico (Rarechemicals) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 11h a 70°C en un autoclave y se concentró con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 7a se obtuvo con 70 % de rendimiento (4,08 g, 15.8 mmol).

MS-ESI: 258/560 (M^+ +1, 88/83).

Análisis elemental: C 46.53% H 4.69% N 5.43%

Determinado: C 46,60% H 4.71% N 5.42%

b) Trifluoro-metansulfonato de (3-bromo-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (7b)

A una solución agitada de 2,69 g (12,5 mmol) de 7a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó

durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 7b se obtuvo con 69% de rendimiento (3,66 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 273/275 (M^+ +1, 78/72),

Análisis elemental:

Calculado: C 34.14% H 3.58% F 13.50% N 3.32%

Determinado: C 34.17% H 3.59% F 13.47% N 3.31%

c) Trifluoro-metansulfonato de (3-bromo-4-carboxi-fenil)-trimetil-amonio; (7c).

Una solución de 2,92 g (6,92 mmol) de 7b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo 7c se obtuvo con 87% de rendimiento (2,46 g; 6.02 mmol) y el compuesto crudo 7c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 258/260 (M^+ , 64/59),

Análisis elemental:

Calculado: C 32.37% H 3.21% F 13.96% N 3.43%

Determinado: C 32.41% H 3,22% F 13.94% N 3,42%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2-bromo-benzoil)-Gly-Phe-Ile-Gly-NH_2-sal triflato (7d).

A una solución agitada de 81.6 mg (0.2 mmol) de 7c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Gly-Phe-Ile-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 81.6 mg (0.2 mmol) de 7c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para

obtener el producto deseado (7d) en 24,6 % de rendimiento - 12,5 mg (0,016 mmol).

MS-ESI: 633/635 (M^+, 100/88)

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Bromo-4-fluoro-benzoil)-Gly-Phe-Ile-Gly-NH_2 (7e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (336 MBq, 35µl).El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 7d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 12 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 7e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 8

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-2-nitro-benzoico (8a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 4-fluoro-2-nitro-benzoico (J. Fluorine Chem.; 63; 1-2; (1993); 25-30) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agrega-

ron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 7h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 8a se obtuvo con 61 % de rendimiento (3,08 g, 13,7 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 71).

Análisis elemental: C 53.57% H 5.39% N 12.49%

Determinado: C 53.60% H 5.40% N 12,47%

b) Trifluoro-metansulfonato de (4-metoxicarbonil-3-nitrofenil)-trimetilamonio (8b)

A una solución agitada de 2,80 g (12,5 mmol) de 8a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 8b se obtuvo con 45% de rendi-

miento (2,18 g, 5,63 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 89),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.12% H 3.89% F 14.68% N 7.21%

Determinado: C 37.15% H 3.90% F 14.67% N 7.19%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-nitro-fenil)-trimetil-amonio (8c).

Una solución de 2.68 g (6,92 mmol) 8b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 96% de rendimiento (2,48 g; 6.64 mmol) y el compuesto crudo 8c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 225 (M^+ , 66),

Análisis elemental:

Calculado: C 35.30% H 3.50% F 15.23% N 7.48%

Determinado: C 35.31% H 3,50% F 15.23% N 7,47%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2-nitro-benzoil)-Ser-Thr-Val-Gly-NH_2-sal triflato (8d).

A una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) 8c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol

de H-Ser(Ot-Bu)-Thr(OtBu)-Val-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) de 8c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (8d) con 35% de rendimiento (16,3 mg, 0,0228 mmol).

MS-ESI: 569 (M^+, 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Nitro-4-fluoro-benzoil)-Ser-Thr-Val-Gly-NH_2 (8e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml)

se agregó agua con contenido de flúor (376 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 8d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 8e se confirmó por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 9

a) metiléster de ácido 2-Ciano-4-dimetilamino-benzoico (9a)

A una solución agitada de 4,03 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 2-Ciano-4-fluoro-benzoico (J. Med. Chem., 35; 24; (1992); 4613-4627) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 9h a 60°C en un autoclave y se concentró con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solu-

ción diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 9a se obtuvo con 85% de rendimiento (3,90 g, 19.1 mmol).

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 81).

Análisis elemental: C 64.69% H 5.92% N 13.72%

Determinado: C 64.72% H 5.95% N 13,70%

b) Trifluoro-metansulfonato de (3-ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetilamonio; (9b)

A una solución agitada de 2,55 g (12,5 mmol) de 9a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 9b se obtuvo con 78% de rendimiento (3,59 g, 9,75 mmol).

MS-ESI: 219 (M^+ +1, 79),

Análisis elemental:

Calculado: C 42.39% H 4.10% F 15.47% N 7.61%

Determinado: C 42.41% H 4.11% F 15.42% N 7.60%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-ciano-fenil)-trimetil-amonio; (9c).

Una solución de 2,55 g (6,92 mmol) 9b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 86% de rendimiento (2,10 g; 5.95 mmol) y el compuesto crudo 9c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 205 (M^+ , 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 40.68% H 3.70% F 16.09% N 7.91%

Determinado: C 40.69% H 3,71% F 16.07% N 7,90%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2-ciano-benzoil)-Arg-Val-Gly-Phe-NH_2- sal triflato(9d).

A una solución agitada de 71.0 mg (0.2 mmol) de 9c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Arg(Pbf)-Val-Gly-Phe-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 71.0 mg (0.2 mmol) de 9c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y

0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (9d) obtenido con 38% de rendimiento (20.0 mg, 0.0247 mmol).

MS-ESI: 665 (M^+, 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Ciano-4-fluoro-benzoil)-Arg-Val-Gly-Phe-NH_2 (9e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (309 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 9d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica

(Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 9e se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 10

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-3-metanosulfonil-benzoico (10a)

A una solución agitada de 5,23 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 4-Fluoro-3-metanosulfonil-benzoico (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 7h a 60°C en un autoclave y se concentró con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 10a se obtuvo con 56 % de rendimiento (3,24 g, 12,6 mmol).

MS-ESI: 258 (M^+ +1, 81).

Análisis elemental: C 51.35% H 5.88% N 5.44%

Determinado: C 51.37% H 5.90% N 5.42%

b) Trifluoro-metansulfonato de (2-metanosulfonil-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio, (10b)

A una solución agitada de 3,22 g (12,5 mmol) de 10a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 10b se obtuvo con 58% de rendimiento (3,05 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 272 (M^+ , 88),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.05% H 4.31% F 13.52% N 3.32%

Determinado: C 37.09% H 4.33% F 13.50% N 3.31%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-metanosulfonil-fenil)-trimetilamonio; (10c).

Una solución de 2,91 g (6,92 mmol) 10b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con

éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 96% de rendimiento (2,70 g; 6.64 mmol) y el compuesto crudo 10c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 258 (M^+ , 93),

Análisis elemental:

Calculado: C 35.38% H 3.96% F 13.99% N 3.44%

Determinado: C 35.39% H 3,96% F 13.97% N 3,44%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-metanosulfonil-benzoil)-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2- sal triflato (10d).

A una solución agitada de 81.0 mg (0.2 mmol) de 10c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 81.0 mg (0.2 mmol) de 10c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla

de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua:acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (10d) con 33 % de rendimiento - 17,7 mg (0.021 mmol).

MS-ESI: 675 (M^+, 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(3-Metanosulfonil-4-fluoro-benzoil)-Gly-Phe-Val-Leu-NH_2 (10e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (399 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 10d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado

con F-18 10e se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 11

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-3-nitro-benzoico (11a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 4-Fluoro-3-nitro-benzoico (Bioorg. Med. Chem.; 6; 8; 1998; 1185 - 1208) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 11a se obtuvo con 69 % de rendimiento (3,48 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 74).

Análisis elemental: C 53.57% H 5.39% N 12.49%

Determinado: C 53.62% H 5.42% N 12,46%

b) Trifluoro-metansulfonato(4-metoxicarbonil-2-nitro-fenil)-trimetilamonio (11b)

A una solución agitada de 2,80 g (12,5 mmol) de 11a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltri-

flato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 11b se obtuvo con 71% de rendimiento (3,44 g, 8,88 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 82),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.12% H 3.89% F 14.68% N 7.21%

Determinado: C 37.14% H 3.91% F 14.67% N 7.20%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-nitro-fenil)-trimetil-amonio (11c).

Una solución de 2.68 g (6,92 mmol) de 11b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 93% de rendimiento (2,41 g; 6.44 mmol) y el compuesto crudo 11c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 225 (M^+ , 66),

Análisis elemental:

Calculado: C 35.30% H 3.50% F 15.23% N 7.48%

Determinado: C 35.32% H 3,51% F 15.21% N 7,46%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-nitro-benzoil)-Thr-Val-Phe-Leu-NH_2- sal triflato (11d).

A una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) de 11c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Thr(OtBu)-Val-Phe-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) de 11c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de

agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como co-solvente para obtener el producto deseado (11d) en 56% de rendimiento (30.1mg, 0.0364 mmol).

MS-ESI: 686 (M^+, 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(3-Nitro-4-fluoro-benzoil)- Thr-Val-Phe-Leu-NH_2 (11e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (344 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 11d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 65°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 11e se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 12

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-3-trifluorometil-benzoico (12a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoico (Rarechem) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 12a se obtuvo con 72 % de rendimiento (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental: C 53.44% H 4.89% F 23.05% N 5.67%

Determinado: C 53.48% H 4.90% F 23.03% N 5.65%

b) Trifluoro-metansulfonato de (4-metoxicarbonil-2-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio (12b)

A una solución agitada de 3.09 g (12.5 mmol) de 12a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20.5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó

usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 12b se obtuvo con 69% de rendimiento (3.55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+, 67),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.96% H 3.68% F 27.71% N 3.41%

Determinado: C 38.00% H 3.62% F 27.68% N 3.40%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio (12c).

Una solución de 2.84 g (6,92 mmol) de 12b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 89% de rendimiento (2.45 g; 6.16 mmol) y el compuesto crudo 12c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 248 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.28% H 3.30% F 28.69% N 3.53%

Determinado: C 36.29% H 3.31% F 28.67% N 3.51%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-trifluorometil-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2- sal triflato (12d).

A una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 12c en 1.5

ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 12c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (12d) en 21.5 % de rendimiento - 10.9 mg (0.014 mmol).

MS-ESI: 636 (M^+, 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(3-trifluorometil-4-fluoro-benzoil)-

Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (12e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (356 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. El paso se repitió. Se agregó una solución de 12d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 18 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 12e se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 13

a) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-2-trifluorometil-benzoico (13a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 4-Fluoro-2-trifluorometil-benzoico (Rarechem) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotati-

vo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado 13a se obtuvo con 72 % de rendimiento (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 78).

Análisis elemental: C 53.44% H 4.89% F 23.05% N 5.67%

Determinado: C 53.46% H 4.91% F 23,04% N 5.64%

b) Trifluoro-metansulfonato de (4-metoxicarbonil-3-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio (13b)

A una solución agitada de 3,09 g (12,5 mmol) de 13a y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado 13b se obtuvo con 69% de rendimiento (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+ , 87),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.96% H 3.68% F 27.71% N 3.41%

Determinado: C 38.01% H 3.63% F 27.69% N 3.41%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-3-trifluorometil-fenil)-trimetilamonio (13c).

Una solución de 2,84 g (6,92 mmol) de 13b, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 89% de rendimiento (2,45 g; 6.16 mmol) y el compuesto crudo 13c se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 248 (M^+ , 59),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.28% H 3.30% F 28.69% N 3.53%

Determinado: C 36.30% H 3,32% F 28.67% N 3,52%

d) Síntesis de (4-Trimetilamonio-2-trifluorometil-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2- sal triflato (13d)

A una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 13c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-His(□-Me)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mez-

cla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 13c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado (13d).

MS-ESI: 640 (M^+, 100)

e) Síntesis de ([^{18}F]-4-Fluoro-2-trifluorometil-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 (13e)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (321 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió

nuevamente. Se agregó una solución de 13d (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 75°C durante 20 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 13e se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 14

a) metiléster de ácido 4-Fluoro-3-trifluorometoxi-benzoico (14a).

A una suspensión agitada de 21,2g (96,9 mmol) de ácido 4-Fluoro-3-trifluorometoxi-benzoico (JRD-Flúor) y 161 ml de metanol se agregaron 30.4 g (387,6 mmol) de cloruro de acetilo por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado **14a** se obtuvo con 75% de rendimiento (17.3 g; 72.7 mmol)

MS-ESI: 239 (M^+ +1, 66),

Análisis elemental:

Calculado: C 45.39% H 2.54% F 31.91%

Determinado: C 45.41% H 2,52% F 31.89%

b) metiléster de ácido 4-Dimetilamino-3-trifluorometoxi-benzoico (14b)

A una solución agitada de 5.36 g (22.5 mmol) de **14a y** 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **14b** se obtuvo con 69 % de rendimiento (4,09 g, 15.5 mmol).

MS-ESI: 264 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental: C 50.20% H 4.60% F 21.65% N 5.32%

Determinado: C 50.22% H 4.61% F 21,64% N 5.31%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-metoxicarbonil-2-trifluorometoxi-fenil)-trimetil-amonio (14c)

A una solución agitada de 3,29 g (12,5 mmol) de **14b** y 50 ml dicloroetano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agre-

gó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **14c** se obtuvo con 57% de rendimiento (3,06 g, 7,13 mmol).

MS-ESI: 278 (M^+, 82),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.54% H 3.54% F 26.68% N 3.28%

Determinado: C 36.56% H 3.56% F 27.67% N 3.26%

d) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-2-trifluorometoxi-fenil)-trimetilamonio (14d).

Una solución de 2,95g (6,92 mmol) de **14c**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 94% de rendimiento (2,68 g; 6.50 mmol) y el compuesto crudo **14d** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 264 (M^+, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 34.87% H 3.17% F 27.58% N 3.39%

Determinado: C 34.89% H 3,19% F 27.56% N 3,38%

e) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-trifluormetoxi-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2- sal triflato (14e)

A una solución agitada de 82.6 mg (0.2 mmol) de **14d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 82.6 mg (0.2 mmol) de **14d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(14e)** con

28 % de rendimiento - 14,6 mg (0.0182 mmol).

MS-ESI: 653 (M^+, 100)

f) Síntesis de

([^{18}F]-4-Fluoro-3-trifluormetoxi-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (14f)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (321 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **14e** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 65°C durante 10 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **14f** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 15

a) metiléster de ácido 5-Dimetilamino-2-trifluorometil-benzoico (15a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster

de ácido 5-Fluoro-2-trifluorometil-benzoico (Rarechem) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **15a** se obtuvo con 72 % de rendimiento (4,00 g, 16,2 mmol).

MS-ESI: 248 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental: C 53.44% H 4.89% F 23.05% N 5.67%

Determinado: C 53.45% H 4.90% F 23,05% N 5.65%

b) Trifluoro-metansulfonato de (3-metoxicarbonil-4-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio (15b)

A una solución agitada de 3,09 g (12,5 mmol) de **15a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de

columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **15b** se obtuvo con 69% de rendimiento (3,55 g, 8,63 mmol).

MS-ESI: 262 (M^+ , 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.96% H 3.68% F 27.71% N 3.41%

Determinado: C 38.00% H 3.69% F 27.68% N 3.40%

c) Trifluoro-metansulfonato de (3-carboxi-4-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio (15c).

Una solución de 2,84 g (6,92 mmol) de **15b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 89% de rendimiento (2,45 g; 6.16 mmol) y el compuesto crudo **15c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 248 (M^+ , 45),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.28% H 3.30% F 28.69% N 3.53%

Determinado: C 36.31% H 3,31% F 28.68% N 3,51%

d) Síntesis de (5-Trimetilamonio-2-trifluormetil-benzoil)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2- sal triflato (15d)

A una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de **15c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó

65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Trp(N-Boc)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de **15c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(15d)** con 26 % de rendimiento - 13,9 mg (0.017 mmol).

MS-ESI: 675 (M^+, 100)

e) Síntesis de ([^{18}F]-5-Fluoro-2-trifluormetil-benzoil)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2 (15e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (316MBq, 33µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **15d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 75°C durante 18 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **15e** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 16

a) metiléster de ácido 2-Bromo-5-dimetilamino-benzoico (16a)

A una solución agitada de 5,24 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 2-Bromo-5-fluoro-benzoico (Rarechemicals) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 11h a 70°C en un autoclave y se concentró con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano,

se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **16a** se obtuvo con 70 % de rendimiento (4,08 g, 15.8 mmol).

MS-ESI: 258/560 (M^+ +1, 90/81).

Análisis elemental: C 46.53% H 4.69% N 5.43%

Determinado: C 46,59% H 4.72% N 5.41%

b) Trifluoro-metansulfonato de (4-bromo-3-metoxicarbonil-fenil)-trimetilamonio (16b)

A una solución agitada de 2,69 g (12,5 mmol) de **16a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **16b** se obtuvo con 79% de rendimiento (4,17 g, 9,88 mmol).

MS-ESI: 272/274 (M^+ , 89/80),

Análisis elemental:

Calculado: C 34.14% H 3.58% F 13.50% N 3.32%

Determinado: C 34.16% H 3.60% F 13.48% N 3.30%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-bromo-3-carboxi-fenil)-trimetil-amonio (16c).

Una solución de 2,92 g (6,92 mmol) de **16b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo **16c** se obtuvo con 87% de rendimiento (2,46 g; 6.02 mmol) y el compuesto crudo **16c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 258/260 (M^+ , 78/69),

Análisis elemental:

Calculado: C 32.37% H 3.21% F 13.96% N 3.43%

Determinado: C 32.40% H 3,22% F 13.95% N 3,41%

d) Síntesis de (5-Trimetilamonio-2-bromo-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2- sal triflato (16d).

A una solución agitada de 81.4 mg (0.2 mmol) de **16c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de

acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 81.4 mg (0.2 mmol) de **16c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(16d)** con 52% de rendimiento (27,2 mg, 0,0338 mmol).

MS-ESI: 655/657 (M^+, 100/82)

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Bromo-5-fluoro-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (16e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (334 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió

nuevamente. Se agregó una solución de **16d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 20 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **16e** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 17

a) metiléster de ácido 5-Dimetilamino-2-metanosulfonil-benzoico (17a)

A una solución agitada de 5,23 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 5-Fluoro-2-metanosulfonil-benzoico (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 7h a 60°C en un autoclave y se concentró con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se

purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **17a** se obtuvo con 56 % de rendimiento (3,24 g, 12,6 mmol).

MS-ESI: 257 (M^+ +1, 75).

Análisis elemental: C 51.35% H 5.88% N 5.44%

Determinado: C 51.37% H 5.88% N 5,42%

b) Trifluoro-metansulfonato de (4-metanosulfonil-3-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (17b).

A una solución agitada de 3,22 g (12,5 mmol) de **17a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **17b** se obtuvo con 58% de rendimiento (3,05 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 272 (M^+ , 69),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.05% H 4.31% F 13.52% N 3.32%

Determinado: C 37.07% H 4.33% F 13.48% N 3.31%

c) Trifluoro-metansulfonato de (3-carboxi-4-metanosulfonil-fenil)-trimetil-amonio; (17c).

Una solución de 2,91 g (6,92 mmol) de **17b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2

días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 96% de rendimiento (2,70 g; 6.64 mmol) y el compuesto crudo **17c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 258 (M^+ +1, 69),

Análisis elemental:

Calculado: C 35.38% H 3.96% F 13.99% N 3.44%

Determinado: C 35.40% H 3,97% F 13.96% N 3,43%

d) Síntesis de (5-Trimetilamonio-2-metanosulfonil-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2- sal triflato (17d).

A una solución agitada de 81.0 mg (0.2 mmol) de **17c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 81.0 mg (0.2 mmol) de **17c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink la-

vada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetil-formamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(17d)** en 33% de rendimiento (17,2 g, 0.0214 mmol).

MS-ESI: 656 (M^+ , 100)

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Metanosulfonil-5-fluoro-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (17e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (366 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **17d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 70°C durante 18 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o

460

Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **17e** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 18

a) metiléster de ácido 2-Cloro-5-dimetilamino-benzoico (18a)

A una solución agitada de 4,00g (20,6 mmol) de metiléster de ácido 2-Cloro-5-fluoro-benzoico (Rarechem) y 60 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2,03 g (24,7 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 5,97 g (43,2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo **18a** se obtuvo con 99% de rendimiento (4,46 g, 20,9 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 213 / 215 (M^+ +1, 78 / 53).

Análisis elemental:

Calculado: C 56.21% H 5.66% N 6.56%

Determinado: C 56.29% H 5,68% N 6.55%

b) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (4-cloro-3-

1961

metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (18b)

A una solución agitada de 4.49 g (21.0 mmol) de **18a** y 75 ml de diclorometano se agregaron 34,5 g (21.0 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se agregaron 17 g (10 mmol) de metiltriflato (Aldrich) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó y el sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **18b** se obtuvo con 86% de rendimiento (6,78 g, 18,1 mmol).

MS-ESI: 227/229 (M^+ , 78/21),

Análisis elemental:

Calculado: C 38.15% H 4.00% F 15.09% N 3.71%

Determinado: C 38.17% H 4.03% F 15.05% N 3.70%

c) Síntesis de trifluoro-metansulfonato de (3-carboxi-4-cloro-fenil)-trimetil-amonio (18c).

Una solución de 0.5 g (1,32 mmol) de **18b**, 12 ml de agua dest. y 12 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El pro-

ducto sólido crudo **18c** se obtuvo con 98% de rendimiento (471 mg, 1,3 mmol) y el compuesto crudo **18c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 214 / 216 (M^+, 89 / 51),

Análisis elemental:

Calculado: C 36.32% H 3.60% F 15.67% N 3.85%

Determinado: C 36.37% H 3,63% F 15.61% N 3,83%

d) Síntesis de (5-Trimetilamonio-2-cloro-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2- sal triflato (18d).

A una solución agitada de 73.0 mg (0.2 mmol) de **18c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 73.0 mg (0.2 mmol) de **18c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua desti-

lada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-terbutil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(18d)** con 31 % de rendimiento - 15,3 mg (0.020 mmol).

MS-ESI: 611/613 (M^+ +1, 100/41).

e) Síntesis de [^{18}F]-(5-Fluoro-2-cloro-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (18e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (384 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **18d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 80°C durante 20 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **18e** se confirmó por co-inyección con el control de

flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo19

a) metiléster de ácido 5-Dimetilamino-2-nitro-benzoico (19a)

A una solución agitada de 4,48 g (22.5 mmol) de metiléster de ácido 5-Fluoro-5-nitro-benzoico (Rarechem) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 8h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **19a** se obtuvo con 69 % de rendimiento (3,49 g, 15,5 mmol).

MS-ESI: 225 (M^+ +1, 52).

Análisis elemental: C 53.57% H 5.39% N 12.49%

Determinado: C 53.61% H 5.40% N 12,47%

b) Trifluoro-metansulfonato de (3-metoxicarbonil-4-nitro-fenil)-trimetilamonio (19b)

A una solución agitada de 2,80 g (12,5 mmol) de **19a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó

durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **19b** se obtuvo con 71% de rendimiento (3,44 g, 8,88 mmol).

MS-ESI: 239 (M^+ , 69),

Análisis elemental:

Calculado: C 37.12% H 3.89% F 14.68% N 7.21%

Determinado: C 37.14% H 3.91% F 14.66% N 7.20%

c) Trifluoro-metansulfonato de (3-carboxi-4-nitro-fenil)-trimetil-amonio (19c).

Una solución de 2,46 g (6,92 mmol) de **19b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 93% de rendimiento (2,41 g; 6.44 mmol) y el compuesto crudo **19c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 225 (M^+ , 96),

Análisis elemental:

Calculado: C 35.30% H 3.50% F 15.23% N 7.48%

Determinado: C 35.34% H 3,52% F 15.23% N 7,47%

d) Síntesis de (2-Nitro-5-trimetilamonio-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 - sal triflato (19d).

A una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) de **19c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 75,0 mg (0.2 mmol) de **19c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como co-

solvente para obtener **19d** con 42% de rendimiento (20,8 mg, 0.0273 mmol).

MS-ESI: 614 (M^+ , 100).

e) Síntesis de

$[^{18}F]$-(5-Fluoro-2-nitro-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (19e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (311 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **19d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 70°C durante 12 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **19e** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 20

a) metiléster de ácido 2-Cloro-4-dimetilamino-5-metanosulfonil-benzoico (20a)

A una solución agitada de 6,00 g (22.5 mmol) de metiléster

de ácido 2-Cloro-4-fluoro-5-metanosulfonil-benzoico (J. Med. Chem.; 40; 13; 1997; 2017-2034) y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 15h a 65°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **20a** se obtuvo con 59 % de rendimiento (3,87 g, 13,3 mmol).

MS-ESI: 292/294 (M^+ +1, 69/23).

Análisis elemental: C 45.29% H 4.84% N 4.80%

Determinado: C 45.31% H 4.86% N 4,78%

b) Trifluoro-metansulfonato de (5-cloro-2-metanosulfonil-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (20b)

A una solución agitada de 3,65 g (12,5 mmol) de **20a** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de

columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **20b** se obtuvo con 58% de rendimiento (3,31 g, 7,25 mmol).

MS-ESI: 307 (M^+ , 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 34.25% H 3.76% F 12.50% N 3.07%

Determinado: C 34.24% H 3.80% F 12.47% N 3.06%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-5-cloro-2-metanosulfonil-fenil)-trimetilamonio (20c).

Una solución de 3,16 g (6,92 mmol) de **20b**, 60 ml de agua dest. y 60 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 83% de rendimiento (2,53 g; 5.74 mmol) y el compuesto crudo **20c** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 293 (M^+ , 48),

Análisis elemental:

Calculado: C 32.62% H 3.42% F 12.90% N 3.17%

Determinado: C 32.64% H 3,44% F 12.89% N 3,16%

d) Síntesis de (2-Cloro-5-metanosulfonil-4-trimetilamonio-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2- sal triflato (20d).

A una solución agitada de 88,4 mg (0.2 mmol) de **20c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó

65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 88,4 mg (0.2 mmol) de **20c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink lavado y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado **20d** se obtuvo con 43% de rendimiento (23,2 mg, 280 mmol).

MS-ESI: 681/683 (M^+ , 100).

e) Síntesis de [^{18}F]-(2-Cloro-4-fluoro-5-metanosulfonil-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (20e).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (322 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1 ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **20d** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 15 min. l mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **20e** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 21

a) Síntesis de metiléster de ácido 2-Ciano-5-fluoro-benzoico (21a).

A una suspensión agitada de 16,0 g (96,9 mmol) de ácido 2-Ciano-5-fluoro-benzoico (Apollo) y 161 ml de metanol se agregaron 30.4 g (387,6 mmol) de cloruro de acetilo por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución diluida de carbonato ácido de

sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado **21a** se obtuvo con 86.0 % de rendimiento (14,9 g; 83.3 mmol)

MS-ESI: 180 (M^+ +1,100),

Análisis elemental:

Calculado: C 60.34% H 3.38% F 10.60% N 7.82%

Determinado: C 60.41% H 3,39% F 10.58% N 7,79%

b) Síntesis de metiléster de ácido 2-Ciano-5-dimetilamino-benzoico (21b).

A una solución agitada de 4.03 g (22,5 mmol) de **21a** y 60.0 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.23 g (27.0 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 6.54 g (47.3 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 15h a 65°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **21b** se obtuvo con 89.0 % de rendimiento (4.09 g, 20.0 mmol).

MS-ESI: 205 (M^+ +1, 100),

Análisis elemental:

Calculado: C 64.69% H 5.92% N 13.72%

Determinado: C 64.75% H 5,94% N 13.68%

c) Trifluoro-metansulfonato de (4-ciano-3-metoxicarbonil-fenil)-trimetilamonio (21c).

A una solución agitada de 2.55 g (12.5 mmol) de **21b** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20,5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **21c** se obtuvo con 88% de rendimiento (4,05 g, 11.0 mmol).

MS-ESI: 219 (M^+ , 71),

Análisis elemental:

Calculado: C 42.39% H 4.10% F 15.47% N 7.61%

Determinado: C 42.41% H 4.13% F 15.45% N 7.60%

d) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de (3-carboxi-4-ciano-fenil)-trimetil-amonio (21d).

Una solución de 4,01 g (10.9 mmol) **21c**, 95 ml de agua dest. y 95 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto

sólido crudo **21d** se obtuvo con 96% de rendimiento (3,70 g, 10,5 mmol) y el compuesto crudo **21d** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 205 (M^+ , 76),

Análisis elemental:

Calculado: C 40.68% H 3.70% F 16.09% N 7.91%

Determinado: C 40.70% H 3,72% F 16.07% N 7,90%

e) Síntesis de péptido (5-Trimetilamonio-2-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 - sal triflato (21e).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **21d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **21d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua desti-

lada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado **21e** se obtuvo con 38% de rendimiento (18,6 mg, 0.0247 mmol).

MS-ESI: 603 (M^+ , 100),

f) Síntesis de [^{18}F]-(5-Fluoro-2-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2 (21f).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (345 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **21e** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **21f** se confirmó por co-inyección con el control de

flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 22

a) Síntesis de metiléster de ácido 2-Cloro-4,5-difluoro-benzoico (22a).

A una suspensión agitada de 5,0 g (26 mmol) de ácido 2-Cloro-4,5-difluoro-benzoico (Apollo) y 50 ml de metanol se agregaron 7,41 ml (104 mmol) de cloruro de acetilo por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado **22a** se obtuvo con 84% de rendimiento (4,51 g, 21.8 mmol).

MS-ESI: 207 / 209 (M^+ +1, 64 / 22).

Análisis elemental:

Calculado: C 46.51% H 2.44% F 18.39%

Determinado: C 46.59% H 2.46% F 18.35%

b) metiléster de ácido 2-Cloro-4-dimetilamino-5-fluoro-benzoico (22b).

A una solución agitada de 23.1 g (112 mmol) **22a** y 231 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 10.0 g (123 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 32.4 g (234 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante 24h a 60°C en un autoclave y se redujo con un evaporador rotativo de

alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **22b** se obtuvo con 89,5% de rendimiento (23.1 g 100 mmol).

MS-ESI: 232 / 234 (M^+ +1, 55 / 18).

Análisis elemental:

Calculado: C 51.85% H 4.79% F 8.20% N 6.05%

Determinado: C 51.89% H 4,81% F 8,18% N 6,03%

c) Trifluoro-metansulfonato de (5-cloro-2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio (22c).

A una solución agitada de 7.06 g (30.5 mmol) de **22b** y 100 ml dicloroetano se agregaron 50 g (305 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 90°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **22c** se obtuvo con 91.1% de rendimiento (11.0 g; 27.8 mmol).

MS-ESI: 246 / 248 (M^+, 100 / 32).

Calculado: C 36.42% H 3.57% F 19.20% N 3.54%

Determinado: C 36,46% H 3.58% F 19.18% N 3.51%

d) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de (4-carboxi-5-cloro-2-fluoro-fenil)-trimetil-amonio (22d).

Una solución de 2.0 g (5.05 mmol) de **22c**, 45 ml de agua dest. y 45 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El producto sólido crudo **22d** se obtuvo y el compuesto crudo **22d** se usó para el paso siguiente sin purificación. El compuesto crudo deseado **22d** se obtuvo con 76% de rendimiento (1,46 g, 3,84 mmol).

MS-ESI: 232 / 234 (M^+, 68 / 21).

Calculado: C 34.61% H 3.17% F 19.91% N 3.67%

Determinado: C 34,66% H 3.19% F 19.94% N 3.66%

e) Síntesis de péptido (4-Trimetilamonio-2-cloro-5-fluoro-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2- sal triflato (22e).

A una solución agitada de 76 mg (0.2 mmol) **22d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregaron 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de

acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 76 mg (0.2 mmol) de **22d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink lavado y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener **22e** con 37% de rendimiento (18.6 mg, 0,0241 mmol).

MS-ESI: 620/622 (M^+ ,100/34).

f) Síntesis de [^{18}F]-(4-Trimetilamonio-2-cloro-5-fluorobenzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 (22f).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (319 MBq, 33µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió

nuevamente. Se agregó una solución de **22e** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 90°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **22f** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 23

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Gly-Tir-ßAla-Val-NH_2 , (23a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Gly-Tir(OtBu)-ßAla-Val-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La

solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **23a** con 40% de rendimiento (19,8 mg (0.0176 mmol)).

MS-ESI: 609 (M^+, 67).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Gly-Tir-ßAla-Val-NH_2 , (23b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (356 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **23a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A:

H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **23b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 24

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Ava-His(□-Me)-Sta-Leu-NH_2-sal triflato (24a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Ava-His(□-Me)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de

ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **24a** con 38% de rendimiento (21.6 mg (0.023 mmol)).

MS-ESI: 727 (M^+, 77).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Ava-His(□-Me)-Sta-Leu-NH_2 , (24b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (377 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **24a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado

con F-18 **24b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 25

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-N-MeGly-His(□-Me)-Sta-Leu-NH_2-sal triflato (25a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-N-MeGly-His(Tr)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua

al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como co-solvente para obtener el producto deseado **25a** en 29% de rendimiento (16,0 mg (0.0189 mmol)).

MS-ESI: 698 (M^+, 75).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-N-MeGly-His(□-Me)-Sta-Leu-NH_2 , (25b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (382 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **25a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **25b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 26

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2-sal triflato (26a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Arg(Pbf)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **26a** con 47% de

rendimiento (20.3 mg, 0.0305 mmol).

(19,5 mg (0.026 mmol)).

MS-ESI: 603 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Arg-Gly-NH_2, (26b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (344 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **26a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **26b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 27

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(□-Me)-Gly-NH_2 sal triflato (27a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml

de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-His(□-Me)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **27a** en 33% de rendimiento (16,0 mg (0.0215 mmol)).

MS-ESI: 597 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(π-

Me)-Gly-NH_2, (27b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (367 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó Una solución de 27a (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 27b se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en Econsphere HPLC analítica (Fig. 5; Cromatograma HPLC de mezcla de reacción con co-inyección de estándar frío).

Ejemplo 28

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Leu-NH_2 sal triflato (28a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065

mmol de H-Val-ßAla-His(□-Me)-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **28a** con 57% de rendimiento (29,8 mg (0.037 mmol)).

MS-ESI: 654 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(□-Me)-Leu-NH_2, (28b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml)

se agregó agua con contenido de flúor (356 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **28a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **28b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 29

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 sal triflato (29a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se

repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **29a** en 46% de rendimiento (22,2 mg (0.0299 mmol)).

MS-ESI: 593 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-(4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Phe-Gly-NH_2, (29b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (333 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió

nuevamente. Se agregó una solución de **29a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **29b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 30

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2-sal triflato (30a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Trp(Boc)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La

solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **30a** en 41% de rendimiento (20,8 mg (0.021 mmol)).

MS-ESI: 632 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Trp-Gly-NH_2, (30b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (368 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **30a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A:

H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **30b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 31

Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Tir-Gly-NH_2 sal triflato de, (31a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Tir(OtBu)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de

ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **31a** con 36% de rendimiento (17,7 mg (0.0234 mmol)).

MS-ESI: 609 (M^+, 100).

Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Tir-Gly-NH_2, (31b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (339 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **31a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado

con F-18 **31b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 32

a) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-trifluorometil-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2- sal triflato (32a).

A una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de **12c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 79.4 mg (0.2 mmol) de **12c** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se

agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(32a)** con 59% de rendimiento (24,2 mg (0.0384 mmol)).

MS-ESI: 598 (M^+, 88)

b) Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2, (32b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (318 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **32a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **32b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 33

a) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Lys-Gly-NH_2- sal triflato (33a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Lys(Boc)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de **2e** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **33a** con 52% de

rendimiento (24,5 mg (0.0338 mmol)).

MS-ESI: 575 (M^+, 100).

b) Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Lys-Gly-NH_2, (33b).

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (301 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **33a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **33b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 34

a) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Met-Gly-NH_2- sal triflato (34a).

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65

501

mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-Met-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a la resina peptídica lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **34a** en 37% de rendimiento (17,4 mg (0.024 mmol)).

MS-ESI: 577 (M^+, 100).

b) Síntesis de [^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-Met-Gly-NH_2, (34b).

502

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (383 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **34a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **34b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 35

a) Síntesis de metiléster del ácido (3-Ciano-4-fluoro-bencensulfonil)-metil-amino]-acético (35a)

A una suspensión de 6.90 g (0.05 mol) de clorhidrato de sarcosina y 19.5 g (0.15 mol) de diisopropiletilamina en 70.0 ml de diclorometano se agregaron 11.5 g (0.055 mol) de cloruro de 3-ciano-4-fluoro-bencensulfonilo (Aldrich) en 50.0 ml de diclorometano por goteo a 0°C. La suspensión se agitó durante 4h. La suspensión se volcó sobre 150 ml de

mezcla de hielo/agua agitada. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con diclormetano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron dos veces con solución diluida de cloruro de hidrógeno y consecutivamente con solución de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo **35a** se purificó por cromatografía en columna (hexano : acetato de etilo). El producto deseado **35a** se obtuvo con 58,2% de rendimiento (8.32 g ; 29.1 mmol)

MS-ESI: 287 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental: C 46.15% H 3.87% F 6.64% N 9.79%

Determinado: C 46.16% H 3.88% F 6.65% N 9.80%

b) Síntesis de metiléster del ácido (3-Ciano-4-dimetilamino-bencensulfonil)-metil-amino]-acético (35b)

A una solución agitada de 5.72 g (20.0 mmol) de **35a** y 60 ml de dimetilsulfóxido se agregaron 2.03 g (24,7 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 5,97 g (43.2 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 60°C. El residuo se diluyó con diclorometano, se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con solución diluida de carbonato ácido de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto oleoso crudo **35b** se obtuvo con 95% de rendimiento (5.92 g, 19.9 mmol) y se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 312 (M^+ +1, 100).

Análisis elemental: C 50.15% H 5.50% N 13.50%

Determinado: C 50.18% H 5.52% N 13.48%

c) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de [2-ciano-4-(metoxicarbonilmetil-metil-sulfamoil)-fenil]-trimetil-amonio (35c)

A una solución agitada de 3.89 g (12.5 mmol) de **35b** y 50 ml de diclorometano se agregaron 20.5 g (125 mmol) de metiltriflato (Aldrich) por goteo. La mezcla de reacción se reflujó durante 2 días y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó dietiléter. El compuesto deseado precipitó y el solvente decantó. El sólido se lavó profusamente (diez veces) con grandes cantidades de dietiléter. El sólido se secó usando una bomba de vacío y se purificó por cromatografía de columna RP (C-18) (acetonitrilo/agua - gradiente 1:99 a 80:20). El compuesto deseado **35c** se obtuvo con 43 % de rendimiento (2,55 g, 5,375 mmol).

MS-ESI: 326 (M^+ , 100).

Análisis elemental: C 37.89% H 4.24% F 11.99% N 8.84%

Determinado: C 37.92% H 4.26% F 11.96% N 8.86%

d) Trifluoro-metansulfonato de [4-(carboximetil-metil-sulfamoil)-2-ciano-fenil]-trimetil-amonio (35d)

Una solución de 2,38g (5,0 mmol) de **35c**, 50 ml de agua dest. y 50 ml de ácido trifluoroacético se reflujó durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó, se secó usando una bomba de vacío durante la noche y se trató con éter dietílico. El

sólido resultante se filtró, se lavó exhaustivamente con éter dietílico y se secó con una bomba de vacío. El sólido crudo se obtuvo con 79% de rendimiento (1.82 g; 3,95 mmol) y el compuesto crudo **35d** se usó para el paso siguiente sin purificación.

MS-ESI: 312 (M^+ , 100).

Análisis elemental: C 36.44% H 3.93% F 12.35% N 9.11%

Determinado: C 36.47% H 3.95% F 12.33% N 9.10%

e) Síntesis de (4-Trimetilamonio-3-ciano-bencensulfonil)-Gly-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2- sal triflato (35e)

A una solución agitada de 82,4 mg (0.2 mmol) de **35d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.065 mmol de H-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 82 mg (0.2 mmol) de **35d** en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla

de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua : acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente para obtener el producto deseado **(35e)** en 55% de rendimiento - 30.5 mg (0.036 mmol).

MS-ESI: 705 (M^+ , 100).

f) Síntesis de [^{18}F]-(4-Fluoro-3-ciano-bencensulfonil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2- sal triflato (35f)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (344 MBq, 33µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **35e** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado

con F-18 **35f** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 36

a) Síntesis de N-(4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-6-fluoro-dopamin - sal triflato (36a)

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agitó durante 20 min y se agregó 34 mg (0.2 mmol) de 6-fluorodopamina simpatomimética (J. Fluorine Chem.; 74; 1; 1995; 113-122, Nro. CAS 71144-39-3). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con mezcla de diclorometano : iso-propanol (10:1) y se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía RP en columna (gradiente agua : acetonitrilo) y el producto deseado **36a** se obtuvo con 44 % de rendimiento (45 mg, 0.088 mmol).

MS-ESI: 358 (M^+ , 100).

Análisis elemental: C 47.34% H 4.17% F 14.98% N 8.28%

Determinado: C 47.36% H 4.19% F 14.97% N 8.27%

b) Síntesis de [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-6-fluoro-

dopamin - sal triflato (36b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (356 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **36a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **36b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 37

a) Síntesis de N-(4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-didemetiltamoxifen- sal triflato (37a)

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agitó durante 20 min y se agregó 0.2 mmol de didemetiltamoxifeno antagonista

de estrógeno (J. Pharm. Sci.; 82; 9; (1993); 927-933, Nro. CAS 80234-20-4). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con diclorometano y se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía en columna y el producto deseado **37b** se obtuvo con 56 % de rendimiento (76 mg, 0.112 mmol)

MS-ESI: 531 (M^+ , 100).

Análisis elemental: C 63.61% H 5.34% F 8.38% N 6.18%

Determinado: C 63.64% H 5.35% F 8.37% N 6.17%

b) Síntesis de [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-ciano-benzoil) didemetil-amoxifeno (37b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (337 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **37a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o

Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **37b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 38

a) Síntesis de N-(4-Trimetilamonio-3-ciano-benzoil)-alafen - sal triflato (38a)

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agitó durante 20 min y se agregó 49 mg (0.2 mmol) de alafeno (Pharm.Chem. J.(Traducción al inglés); 9; 3; (1975); p. 158; Nro. CAS 15269-42-8). La mezcla de reacción se agitó intensamente durante 8 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con mezcla de diclorometano:isopropanol (10:1) y se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano. Las fases combinadas de diclorometano se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El crudo oleoso se purificó por cromatografía RP en columna y el producto deseado **38a** se obtuvo con 64 % de rendimiento (77 mg, 0.13 mmol).

MS-ESI: 394 (M^+, 100)

Análisis elemental: C 53.38% H 5.84% F 11.01% N 8.12%

Determinado: C 53.41% H 5.85% F 11.00% N 8.11%

b) Síntesis de [^{18}F]-N-(4-Fluoro-3-ciano-benzoil) alafen (38b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (364 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de **38a** (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 **38b** se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 39

a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(ácido 4-amino-5-metil-heptanoico)-Leu-NH_2 (39a)

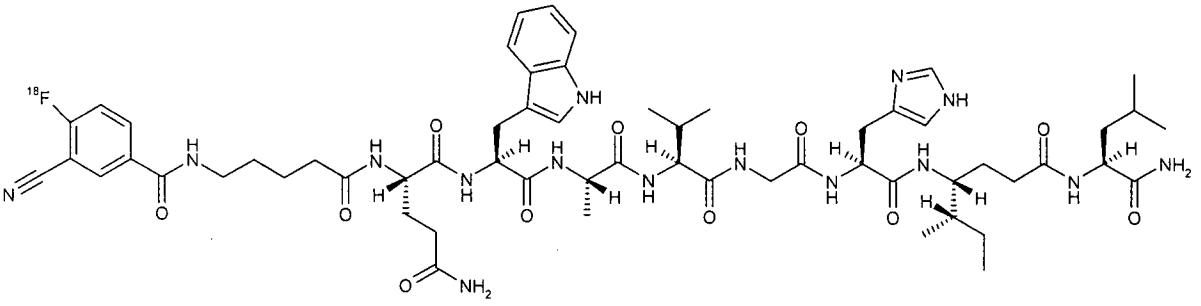
A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65

mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(ácido 4-amino-5-metil-heptanoico)-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 39 se obtuvo con 35% de rendimiento (12,2 mg, 0.012 mmol).

MS-ESI: 1237 (M^+, 100),

b) Síntesis de 3-ciano-4-[18F]fluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-

Val-Gly-His-(ácido 4-amino-5-metil-heptanoico)-Leu-NH_2 (39b)



Se secó 18F-fluoruro (2475MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal trifluoroacetato de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-(ácido 4-amino-5-metil-heptanoico)-Leu-NH_2 (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar descritos y citados, por ejemplo, en el libro: Chan y White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min. la mezcla de reacción se transfirió a un vial que contenía agua (4ml). El vial de reacción se lavó con 150 µl de DMSO y esto también se transfirió al vial que contenía agua. Esta solución se transfirió a una HPLC semi-preparativa (columna: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 30%B durante 5 min a 2 ml/min, y luego 30-70% B en 10 minutos a 3 ml/min) y se recogió el pico del producto deseado de F18 (253MBq, 20.4% d.c.). El producto marcado con F-18 se

Patente de

Invención

CIR3386

3/3

confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0% durante 2min, y luego 0%B a 95%B en 7 minutos).

Ejemplo 40

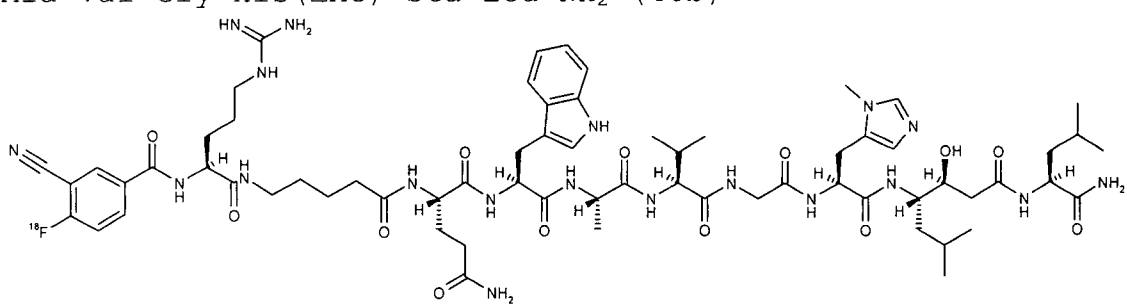
a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(πMe)-Sta-Leu-NH_2 (40a)

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(□Me)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético,

0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 40a se obtuvo con 28% de rendimiento (10,8 mg, 0.007 mmol).

MS-ESI: 1423 (M^+ , 100),

b) Síntesis de 3-Ciano-4-[18F]fluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(□Me)-Sta-Leu-NH_2 (40b)



Se secó ^{18}F-fluoruro (2475MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal trifluoroacetato de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar descritos y citados, por ejemplo, en el libro: Chan y White - "Fmoc Solid

Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se transfirió a un vial que contenía agua (4ml). El vial de reacción se lavó con 150µl DMSO y esto también se transfirió al vial que contenía agua. Esta solución se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 30%B durante 5min a 2ml/min, y luego 30-70% B en 10 minutos a 3ml/min) y se recogió el pico del producto deseado de F18 (144MBq, 11.5% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por coinyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0% durante 2min, y luego 0%B a 95%B en 7 minutos).

Ejemplo 41

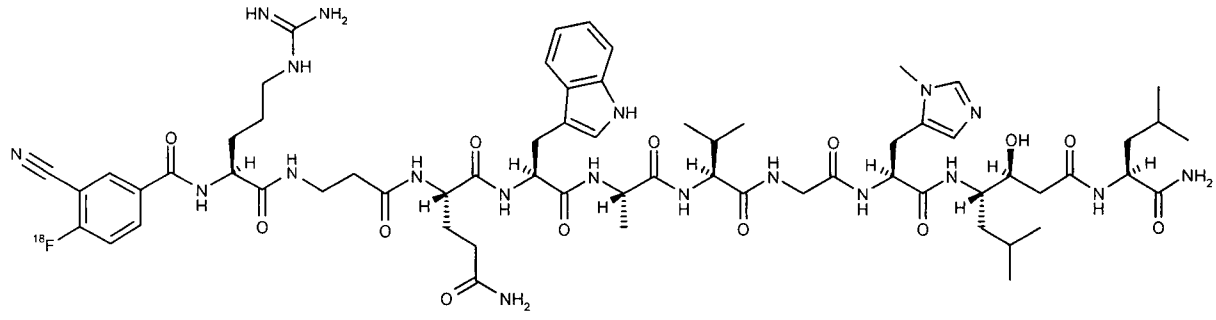
a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (41a)

A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente du-

rante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 41a se obtuvo con 24% de rendimiento (9,0 mg, 0.006 mmol).

MS-ESI: 1394 (M^+ , 100)

b) Síntesis de 3-ciano-4-[18F]fluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (41b)



Se secó ^{18}F-fluoruro (1419MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal trifluoroacetato de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2 (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar descritos y citados , por ejemplo, en el libro: Chan y White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 29-34% B en 20 minutos a 3ml/min) y se recogió el pico del producto deseado de F18 (150MBq, 21.1% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 29%B a 34%B en 20 minutos).

519

Ejemplo 42

a) Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 3-Ciano-4-(trimetilamonio)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (42a)

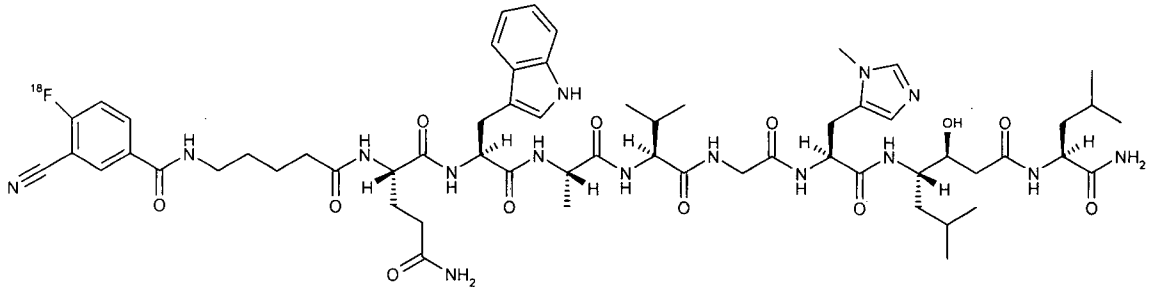
A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resina se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18

520

HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 42a se obtuvo con 32% de rendimiento (11,1 mg, 0.008 mmol).

MS-ESI: 1267 (M^+ , 100)

b) Síntesis de 3-ciano-4-[18F]fluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (42b)



Se secó 18F-fluoruro (869MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal de trifluoroacetato de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2 (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar descritos y citados, por ejemplo, en el libro: Chan y White - "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach*") en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua

9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 34-38% B en 20 minutos a 3ml/min) y se recogió el pico del producto deseado de F18 (184MBq, 37.8% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 34%B a 38%B en 20 minutos).

Ejemplo 43

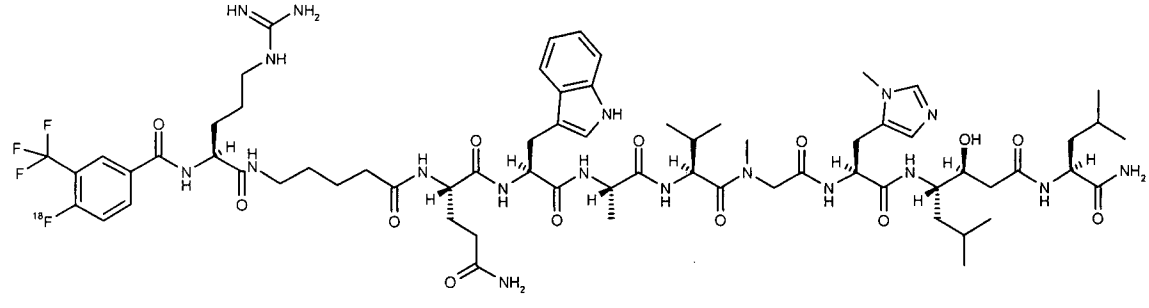
a) Síntesis de 3-trifluorometil-4-(trimetilamonio)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (43a)

A una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 12c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó a 0.025 mmol de H-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 unido a resina Rink (carga 0.68 mmol/g) que se preparó por el protocolo estándar. La mezcla se agitó intensamente durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó con dimetilformamida. El paso de acoplamiento se repitió. Así, a una solución agitada de 79,4 mg (0.2 mmol) de 12c en 1.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de dimetilformamida se agregó 65 mg (0.5 mmol) de diisopropiletilamina y 0.031 ml (0.2 mmol) de diisopropilcarbodiimida. La solución se agregó al péptido unido a la resina Rink lavada y la mezcla se agitó intensamente otra vez durante 4h. La mezcla se filtró y se lavó exhaustivamente con dimetilformamida y diclorometano. La resi-

na se trató con una mezcla de 0.85 ml de ácido trifluoroacético, 0.05 ml de agua destilada, 0.05 ml de fenol, 0.05 ml de triisopropilsilano durante 3 h. La mezcla se agregó en aprox. 9 ml de metil-tert-butil-éter helado. El sólido se separó por centrifugado. Se agregó agua al sólido y el sobrenadante se liofilizó. El residuo se purificó por RP-18 HPLC-MS preparativa con un gradiente de agua: acetonitrilo y 0.1% ácido trifluoroacético como cosolvente. El compuesto deseado 43a se obtuvo con 29% de rendimiento (11,5 mg, 0.0072 mmol).

MS-ESI: 1480 (M^+ , 100)

b) Síntesis de 3-trifluorometil-4-[18F]fluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (43b)



Se secó 18F-fluoruro (835MBq) azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal trifluoroacetato de 3-trifluorometil-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (2mg) (que se sintetizó por métodos Fmoc-péptido en fase sólida estándar

descritos y citados, por ejemplo, en el libro: Chan y White - "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis - A Practical Approach") en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min la mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: ACE 5µ C18 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 20% durante 2min, y luego 20-60% B en 20 minutos a 3ml/min) y el pico del producto deseado de F18 se recogió (78MBq, 29.0% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 minutos).

Ejemplo 44

a) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de [4-(1-bencil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]quinolin-4-ilcarbamoil)-2-trifluorometil-fenil]-trimetil-amonio (44a)

A una suspensión 30 mg (1.3 mmol) de hidruro de sodio en 2 ml de THF seco se agregaron 275 mg (1 mmol) de 1-Bencil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]quinolin-4-ilamina (J. Med. Chem. 2004, 47, 1413) en 1 ml de THF seco por goteo. La solución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 794 mg (2 mmol) de 12c, 650 mg (5 mmol) de diisopropiletilamina y 0. 31 ml (2.0 mmol) de diisopropilcarbodiimida y se agitó en 8 ml DMF. La mezcla de reacción

se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se redujo con un evaporador rotativo de alto vacío a 65°C. El residuo se diluyó con éter dietílico y se filtró. La torta de filtrado sólida se purificó por cromatografía RP en columna (MeCN:agua) para obtener 44a en 25% de rendimiento (163 mg, 0.25 mmol) después de la liofilización.

MS-ESI: 505 (M^+ , 100)

Análisis elemental:

Calculado: C 55.04% H 4.31% N 8.56%

Determinado: C 55.02% H 4.32% N 8.55%

b) Síntesis de [F-19]-N-(1-Bencil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]quinolin-4-il)-4-fluoro-3-trifluorometil-benzamida (44b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (364 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 44a (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1%

TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 44b se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo (J. Med. Chem. 2004, 47, 1413-1422) en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 45

a) Síntesis de sal trimetil-(2-nitro-4-{2-[(2-piridin-2-il-quinolin-4-carbonil)-amino]-etilcarbamoil}-fenil) trifluoro-metansulfonato de amonio (45a)

A una solución de 328 mg (1 mmol) de cloruro de 2-[(2-Piridin-2-il-quinolin-4-carbonil)-amino]-etil-amonio (Tetrahedron, (2004), 8729-8738) y 325 mg (2.5 mmol) de diisopropiletilamina se agregó una solución de 748 mg (2 mmol) de 12c, 650 mg (5 mmol) de diisopropiletilamina y 0. 31 ml (2.0 mmol) de diisopropilcarbodiimida que se había agitado en 8 ml de DMF durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico - el sobrenadante decantó y el sólido se disolvió en agua-acetonitrilo. El producto se purificó por cromatografía RP en columna. El producto deseado 45a se obtuvo con 31% de rendimiento (201 mg, 0.31 mmol).

MS-ESI: 500 (M^+ , 100)

Análisis elemental:

Calculado: C 51.85% H 4.20% N 12.96%

Determinado: C 51.86% H 4.19% N 12.95%

b) Síntesis de [2-(4-fluoro-3-nitro-benzoilamino)-etil]-amida de ácido [F-18]-2-Piridin-2-il-quinolin-4-carboxílico

(45b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (387 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 45a (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 45b se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo (Tetrahedron 60 (2004) 8729-8738) en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 46

a) Síntesis de Trifluoro-metansulfonato de {2-fluoro-4-[4'-((S)-1-metoxicarbonil-2-metil-propilsulfamoil)-bifenil-4-ilcarbamoil]-fenil}-trimetil-amonio (46a)

A una solución de 362 mg (1 mmol) de metiléster de ácido (S)-2-(4'-Amino-bifenil-4-sulfonilamino)-3-metil-butírico (WO2007/16538A2) y 325 mg(2.5 mmol) de diisopropiletilamina se agregó una solución de 694 mg (2 mmol) de 3c, 650 mg (5

mmol) de diisopropiletilamina y 0.31 ml (2.0 mmol) de diisopropilcarbodiimida que se había agitado durante 20 min en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se trató con éter dietílico; el sobrenadante decantó y el producto crudo sólido se disolvió en agua-acetonitrilo. El producto se purificó por cromatografía RP en columna. El producto deseado 46a se obtuvo con 38% de rendimiento (263 mg, 0.38 mmol).

MS-ESI: 543 (M^+ , 100)

Análisis elemental:

Calculado: C 50.36% H 4.81% N 6.07%

Determinado: C 50.38% H 4.80% N 6.07%

b) Síntesis de metiléster de ácido [F-18]-(S)-2-[4'-(3,4-Difluoro-benzoilamino)-bifenil-4-sulfonilamino]-3-metil-butírico (46b)

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (321 MBq, 35µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 46a (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o

Columna Econosphere C18, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 46b se confirmó por co-inyección con el control de flúor F-19 no radiactivo (Tetrahedron 60 (2004) 8729-8738) en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo 47

Síntesis de [F-18](4-fluoro-3-ciano-benzoil)-TTA1 (47)

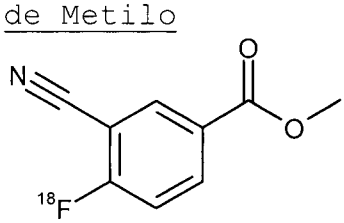
A una solución agitada de 70.8 mg (0.2 mmol) de 2e en 0.25 ml de acetonitrilo se agregó 33 mg (0.25 mmol) de diisopropiletilamina y 66 mg (0.2 mmol) de tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiperidinio (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). La reacción se agitó durante 40 min. Se agregaron cinco microlitros de la solución de la reacción sin purificación adicional a 1.2 mg (100 nmol) de TTA1 (Nucleic Acids Research, 2004, Vol. 32, No. 19, 5757-5765) disueltos en 20 □l de solución reguladora (pH ~7). Se agregó una solución de ácido cítrico (pH~6). Después de incubarse durante 1 hr a 37°C, el producto se purificó por filtración centrífuga usando un filtro centrífugo con una membrana de 10 kDa (Microcon® MY-10, Amicon bioseparations). El residuo del filtro se lavó tres veces con agua acidificada (pH ~ 6 - ácido cítrico). La pureza se determinó por análisis HPLC.

A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml)

se agregó agua con contenido de flúor (316MBq, 33µl). El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente.

Se agregó la solución TTA1-trimetilamonio mencionada. Después de calentar a 80°C durante 15 min. la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: 0.1%-25% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 1/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0.1-25% B en 7 minutos. El producto marcado con F-18 se estudió por co-inyección con estándar F-19 fluoro frío en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

Ejemplo A1. Radiosíntesis de 3-Ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoato de Metilo

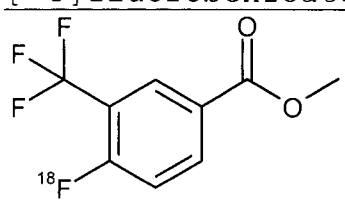


Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (63MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución 0.04M de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoato de metilo

530

sal triflato en 300µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 93.5%. El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Altech Econsphere C18 RP, 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5%B to 95%B en 7 mins).

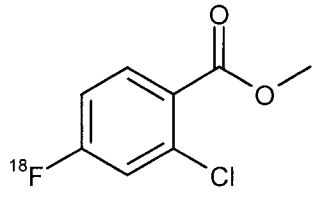
Ejemplo B1. Radiosíntesis de 3-Trifluorometil-4-[^{18}F]fluorobenzoato de Metilo



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (73MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución 0.04M de 3-trifluorometil-4-trimetilamoniobenzoato de metilo sal triflato en 300µl DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando

HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 86.6%. El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax SB, 50×4.6mm, 1.8µ, 3ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5%B to 95%B en 7 mins).

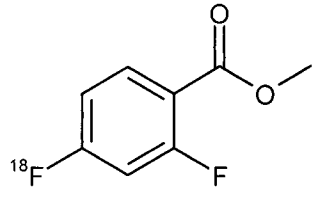
Ejemplo C1. Radiosíntesis de 2-Cloro-4-[^{18}F]fluorobenzoato de Metilo



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (307MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 1mg de 2-cloro-4-trimetilamoniobenzoato de metilo sal triflato en 100µl DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de in-

corporación fue de 70.0%. El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax SB, 250×4.6mm, 5µ, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5%B to 95%B en 7 mins). Figure 9: Cromatograma HPLC de la mezcla de reacción con co-inyección del estándar frío

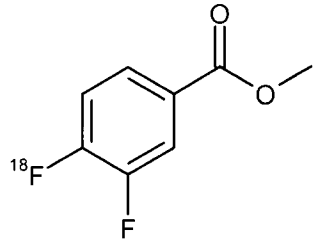
Ejemplo D1. Radiosíntesis de 2-Fluoro-4-[^{18}F]fluorobenzoato de Metilo



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (839MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 1mg de 2-fluoro-4-trimetilamoniobenzoato de metilo sal triflato en 100µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 70°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 86.1%. El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío

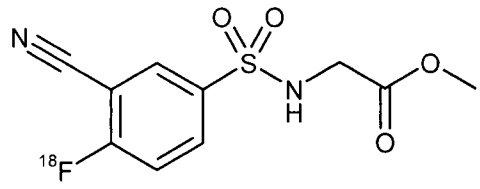
de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax SB, 250×4.6mm, 5µ, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5%B to 95%B en 7 mins).

Ejemplo E. Radiosíntesis de 3-Fluoro-4-[^{18}F]fluorobenzoato de Metilo



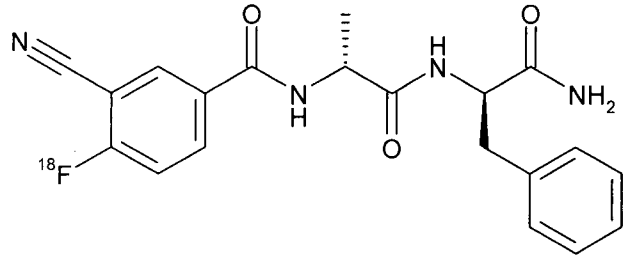
Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (751MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 1mg de 3-fluoro-4-trimetilamoniobenzoato de metilo sal triflato en 100µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 50°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: agua, gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 85.4%.

Ejemplo F1. Radiosíntesis de (3-Ciano-4-[^{18}F]fluorobencensulfonilamino)-acetato de metilo



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (123MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 1mg de (3-ciano-4-trimetilamoniobencensulfonil-amino)-acetato de metilo sal triflato en 300µl DMSO. El recipiente de reacción se selló y se calentó a 70°C durante 15mins para realizar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 77.6%.

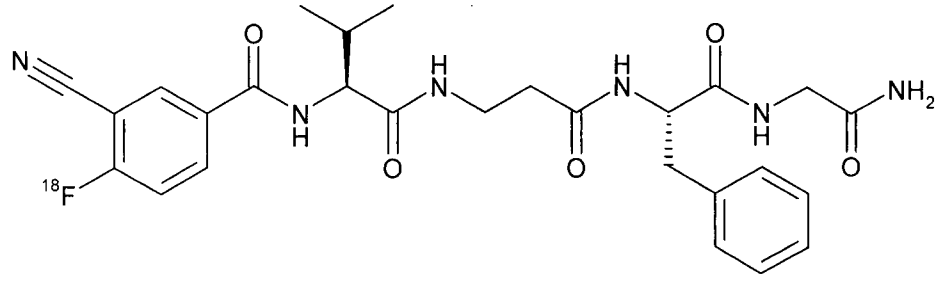
Ejemplo G1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-D-Ala-D-Phe-NH_2



A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (1160MBq, 80µl).El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante

10mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-D-Ala- D-Phe-NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2.7ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins). El producto se obtuvo by radio HPLC preparativa para dar 301MBq (51% d.c.) [columna: Fenomenex Luna C18, 250x10mm, 5µ, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5%B durante 5 min a 2ml/min, 5%B durante 1 min a 3ml/min, y luego 5-60% B en 19 minutos a 3ml/min].

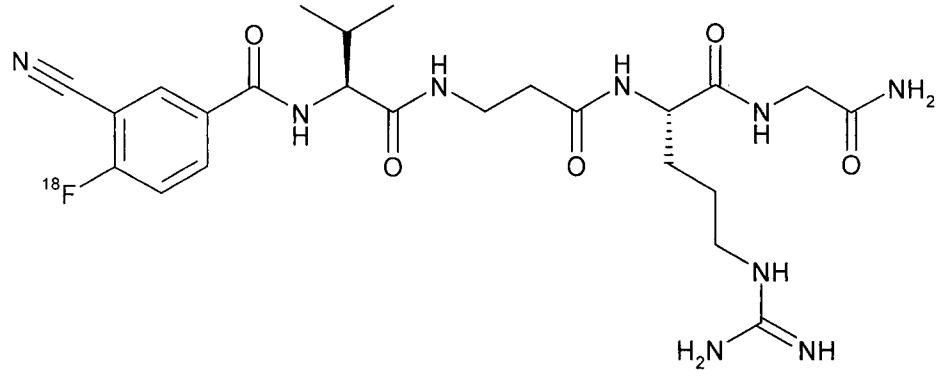
Ejemplo H1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Val-βAla-Phe-Gly-NH_2



A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (454MBq, 50µl).El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante

10mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Val-□Ala-Phe-Gly-NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 mins). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en un equipo Econosphere de HPLC analítica.

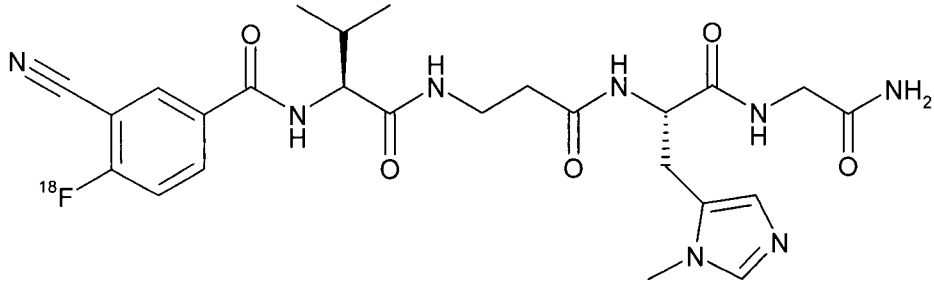
Ejemplo I1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Val-□Ala-Arg-Gly-NH_2



A un vial Wheaton (5ml) cargado con Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1mg en 500µl de agua) y MeCN (1.5ml) se agregó agua con contenido de flúor (316MBq, 33µl).El solvente se eliminó por aplicación de calor a 120°C durante 10

mins bajo una corriente de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro (1ml) y se evaporó como antes. Este paso se repitió nuevamente. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Val-□Ala-Arg-Gly-NH_2 sal trifluoroacetato (ZK6005341, 2mg) en DMSO anhidro (300µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min, la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B en 7 minutos o Columna Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 5-95% B en 7 minutos.

Ejemplo J1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Val-βAla-His(Me)-Gly-NH_2

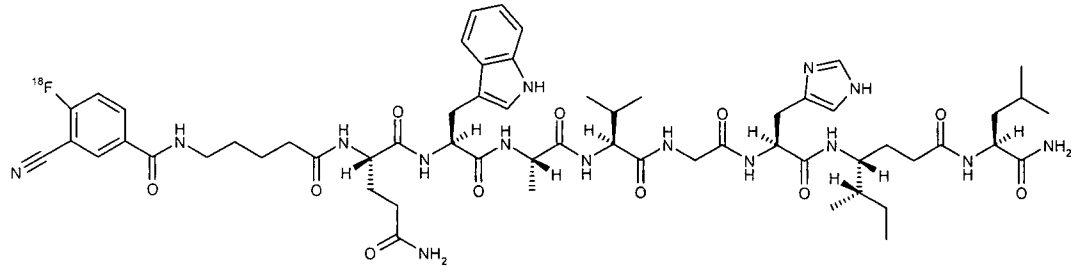


Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (123MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Después de secar, se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Val-□Ala-Arg-Gly-NH_2 sal trifluoroacetato (ZK6012623, 2mg) en DMSO anhidro

(300µl). Después de calentar a 70°C durante 5 min, la mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins), el rendimiento de incorporación fue de 77.0%. El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en la misma columna analítica que se usó para analizar la mezcla de reacción.

Figure 10: Cromatograma HPLC de la mezcla de reacción con coinyección del estándar frío

Ejemplo K1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH_2

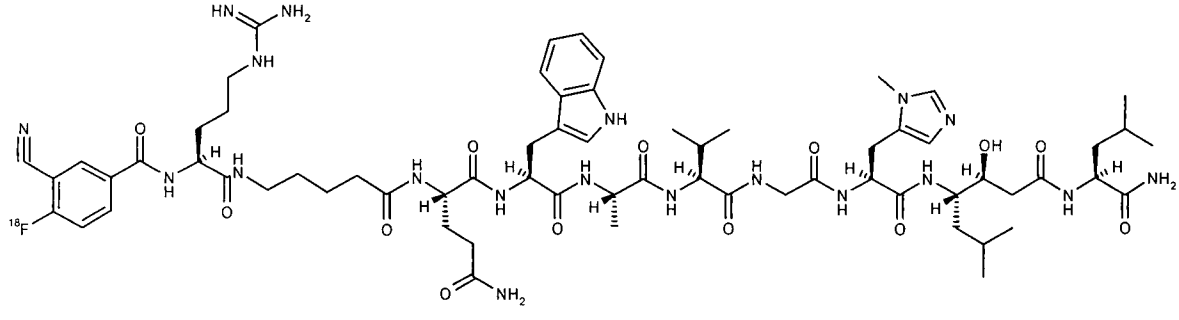


Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (2475MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min. La mezcla de reacción se transfirió a un vial que contenía agua (4ml). El vial de reacción se lavó con 150µl de DMSO y esto también se

transfirió al vial que contenía agua. Esta solución se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 30%B durante 5 min a 2ml/min, y luego 30-70% B en 10 minutos a 3ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado de F18 (253MBq, 20.4% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0% for 2min, y luego 0%B a 95%B en 7 mins).

Figura 11: Cromatograma HPLC de la mezcla de reacción con coinyección del estándar frío

Ejemplo L1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

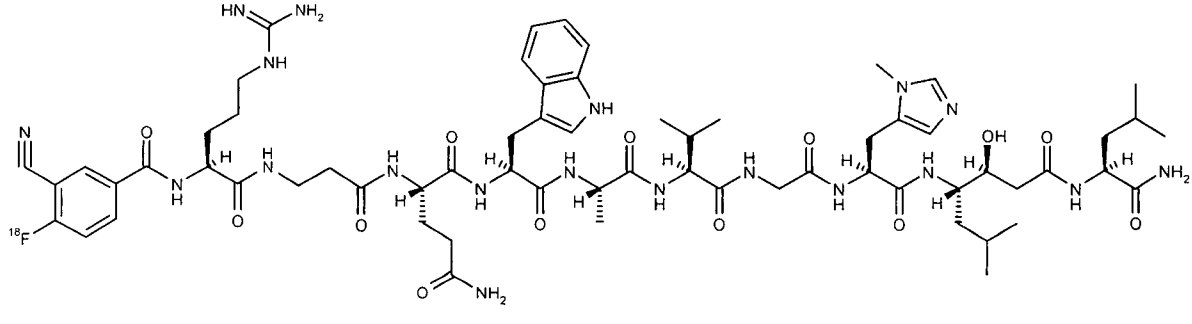


Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (2475MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min, la mezcla de reacción se transfirió a un vial que contenía agua (4ml). El vial de reacción se lavó con con 150µl DMSO y esto también se transfirió a el vial que contenía agua. Esta solución se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: ACE 5µ C18, 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 30%B durante 5 min a 2ml/min, y luego 30-70% B en 10 minutos a 3ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado de F18 (144MBq, 11.5% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por coinyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE 3µ C18 50×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 0% for 2min, y luego 0%B a 95%B en 7 mins).

Figura 12:C romatograma HPLC de la mezcla de reacción con coinyección del estándar frío

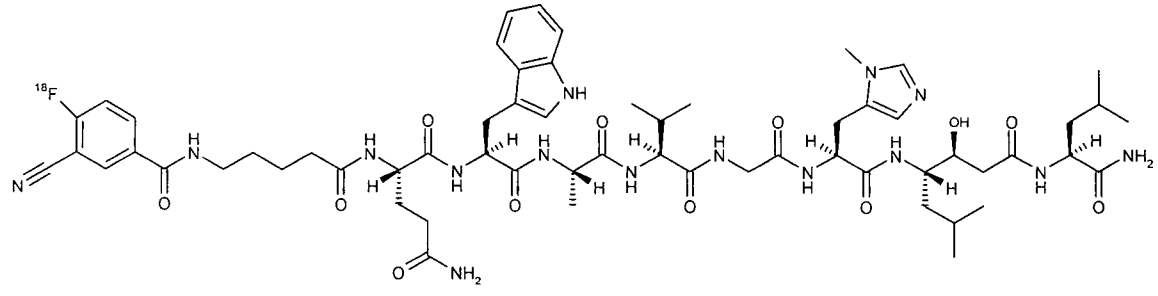
Ejemplo M1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (1419MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de

potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 29-34% B en 20 minutos a 3ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado de F18 (150MBq, 21.1% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 29%B a 34%B en 20 mins).

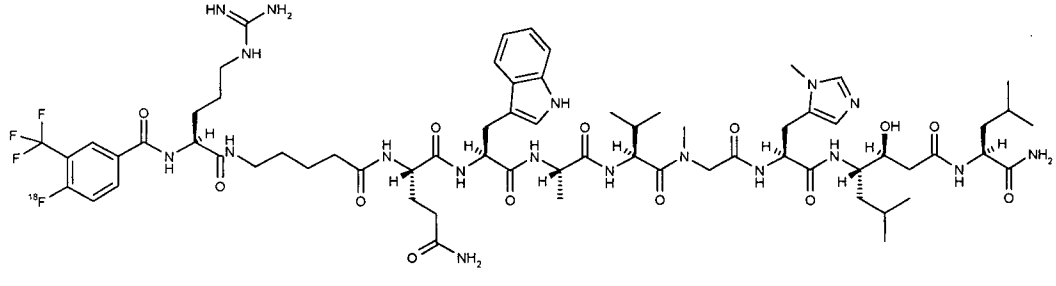
Ejemplo N1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2



Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (869MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de potasio (1mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a

120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2 x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de sal de 3-ciano-4-trimetilamoniobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2 trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 50°C durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: Zorbax Bonus 5µ C18, 250x9.2 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 34-38% B en 20 minutos a 3ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado de F18 (184MBq, 37.8% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna Zorbax Bonus 5µ C18 250×4.6mm, 1ml/min (Agilent), solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 34%B a 38%B en 20 mins).

Ejemplo O1. Radiosíntesis de 3-trifluorometil-4-[^{18}F]fluoro-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

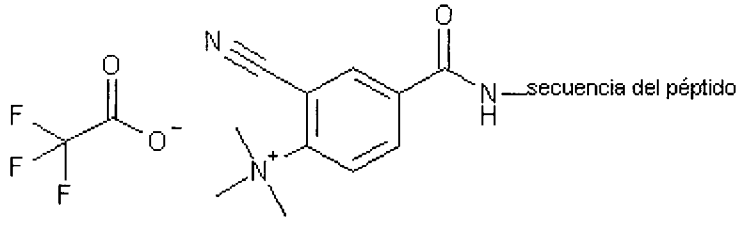


Se secó azeotrópicamente ^{18}F-fluoruro (835MBq) en la presencia de Kryptofix 222 (5mg en 1.5ml MeCN) y carbonato de cesio (2.3mg en 0.5ml de agua) calentando bajo nitrógeno a 120°C durante 30 minutos. Durante este lapso se agregaron 2

543

x 1ml MeCN y se evaporó. Se agregó una solución de 3-trifluorometil-4-trimetilamoniobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu NH_2 sal trifluoroacetato (2mg) en DMSO anhidro (150µl). Después de calentar a 70°C durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua (4ml) y se transfirió a una HPLC semipreparativa (columna: ACE 5µ C18 250x10 mm, solvente A: H_2O + 0.1%TFA, solvente B: MeCN/Agua 9/1 + 0.1% TFA, gradiente: 20% durante 2 min, y luego 20-60% B en 20 minutos a 3ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado de F18 (78MBq, 29.0% d.c.). El producto marcado con F-18 se confirmó por co-inyección con el estándar frío de F-19 en una HPLC analítica (Columna ACE C18, 50×4.6mm, 3µ, 2ml/min, solvente A: 10mM K_2HPO_4 en H_2O, solvente B: 10mM K_2HPO_4 en MeCN/H_2O (7:3), gradiente: 5%-95% B en 7 mins).

Estructura genérica de los precursores de péptidos de bombesina activados con 3-ciano

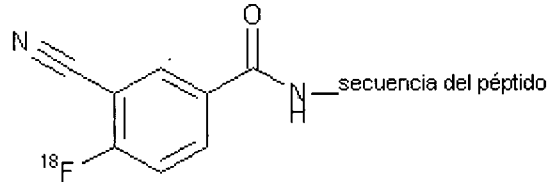


Precursor	Secuencia
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA1010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Fa01010-Cpa-NH2
	Dioxa-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Estructura genérica de los péptidos de bombesina activados

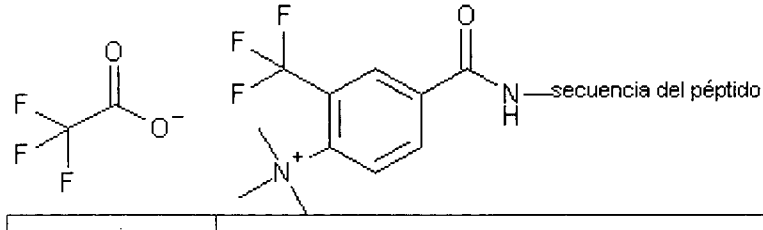
con 3-ciano marcados con ^{18}F



Marcado con ^{18}F	**Secuencia**
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA1010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-

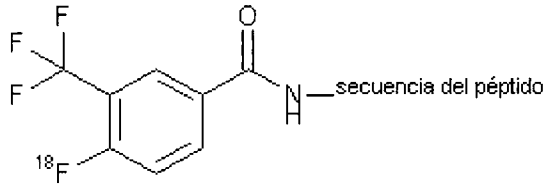
	NH2
	1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH2
	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Fa01010-Cpa-NH2
	Dioxa-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Estructura genérica de los precursores de péptidos de bombesina activados con 3-trifluorometilo



Precursor	Secuencia
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Estructura genérica de los precursores de péptidos de bombesina activados con 3-trifluorometilo marcados con ^{18}F



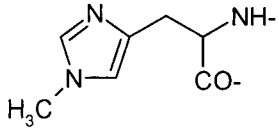
Marcado con ^{18}F	Secuencia
	Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA01010-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2
	Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2
	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2

Abreviaturas de aminoácidos

Todos los aminoácidos naturales se representaron con códigos de 3 letras. A menos que se indique lo contrario, todos los aminoácidos tienen configuraciones L.

Sta - estatina

His(3Me) - 3 - metilhisitidina



Ava - ácido 5-aminovalérico

AOC - ácido 8-aminooctanoico

tBuGly - t-butilglicina

tBuAla - t-butilalanina

ßhLeu - ß-homoleucina

ßhIle - ß-homoisoleucina

$Lys(Me)_2$ - □-N,N-dimetilisina

DOA - ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoico

4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico

4-Am-5-MeHxA - ácido 4-amino-5-metilhexanoico

1,4-cis-ACHC - ácido 1,4-cis-aminociclohexamecarboxílico

AHMHxA - ácido (3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-metilhexanoico

Biodistribución del análogo de F-18-bombesina

Véase la figura 13,

donde el análogo de bombesina es Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2

La radiomarca de este análogo de bombesina con F-18 se realizó con el método. El rendimiento radioquimico fue de aproximadamente 27% (decaimiento corregido), para proporcionar 76 MBq en 50 µl etanol, con una pureza radioquimica de >99% por HPLC y una actividad específica de aproximadamente 480 GBq/mmol.

Se inyectaron ratones desnudos que presentaban cáncer de próstata humano PC-3 con 100 µl de péptido radiactivo disuelto en PBS que contenía 135 kBq por animal. Para el bloqueo se inyectaron 100 µg de péptido liberador de gastrina sin marcar. Una hora después de la inyección, se sacrificaron los animales y se disectaron los órganos para realizar el conteo en un contador gamma. Los valores se expresan como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de peso del órgano.

	1 hora % de ID/g	**1 hora de bloqueo % de ID/g**
Tumor (% de ID/g)	1,00 ± 0,01	0,18 ± 0,03
Sangre (% de ID/g)	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,00
Músculo (% de ID/g)	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,02
Páncreas (% de ID/g)	0,34 ± 0,03	0,10 ± 0,02
Hígado (% de ID/g)	0,35 ± 0,13	0,39 ± 0,05
Riñones (% de ID/g)	0,24 ± 0,02	0,71 ± 0,12
Relaciones tumor/tejido		
T/sangre	21,03 ± 11,92	1,57 ± 0,22
T/músculo	59,99 ± 29,53	6,31 ± 3,27

Puede observarse que el análogo de bombesina marcado con ^{18}F se acumula en el tumor, y que el agente de direccionamiento, la bombasina marcada con ^{18}F, es específico, ya que los valores de bloqueo son bajos en el caso del tumor y permanecen sin cambios en otros tejidos.

Comparación de los análogos de bombesina marcados con ^{18}F

Protocolo como el descripto con anterioridad

Tabla 1

En la Tabla 1 se ilustra la biodistribución en ratones desnudos que presentan cáncer de próstata humano PC-3, que fueron inyectados con 100 µl de péptido radiactivo disuelto en PBS que contenía 135 kBq por animal.

Análogos de bombesina para PET: Comparación con 18F-colina

(FCH) y 18F-FB-Lys-BN

En la Figura 8 se ilustra que la relación tumor - tejido del análogo de bombesina Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2 es 2,5 veces mayor que la relación tumor - tejido de 18F-colina (FCH) y 18F-FB-Lys-BN.

Síntesis de H-Y-E: La síntesis del péptido en fase sólida (SPPS) comprende la adición por pasos de residuos de aminoácidos a una cadena peptídica en crecimiento que está unida a un soporte insoluble o una matriz, tal como poliestireno. El residuo C-terminal del péptido primero se une a un soporte disponible comercialmente (por ejemplo, una resina de amida Rink), con su grupo amino protegido con un agente protector de N, un grupo fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC). El grupo protector de amino se elimina con un agente desprotector apropiado, tal como piperidina para FMOC, y el siguiente residuo de aminoácido (en su forma N-protegida) se agrega con agentes de unión tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), di-isopropil-ciclohexilcarbodiimida (DCCI), hidroxibenzotriazol (HOBt). Al formarse un enlace peptídico, los reactivos se lavan del soporte. Después de agregar el residuo final de (Y), el péptido unido al soporte sólido está listo para la unión de RG--L_1--B_1-OH.

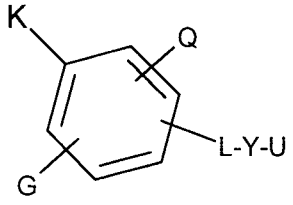
Ha de interpretarse que los ejemplos y las realizaciones descriptas en la presente documentación solamente se proporcionan con fines ilustrativos, y que aquellos entrena-

dos en la técnica podrán sugerir diversas modificaciones y cambios al tenerlos en cuenta, y también combinaciones de características descriptas en esta solicitud, donde dichas modificaciones y cambios han de quedar incluidos en el espíritu y el alcance de la invención descripta, y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. A partir de la descripción precedente, aquél entrenado en la técnica podrá determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse de su espíritu y su alcance, podrá efectuar diversos cambios y modificaciones en la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Las descripciones completas de todas las solicitudes, las patentes y las publicaciones citadas en la presente documentación se incorporan a modo de referencia en la presente.

552

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula química general I



A

en donde

-G se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(R^4)SO_2R^5$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pirrilo, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-piridilo, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$, y $-PO(OR^5)_2$ u

otro grupo aceptor de electrones en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K,

-Q es hidrógeno, alquilo inferior ramificado o no ramificado, arilo, heteroarilo, -O-(C_1-C_4 alquilo), -CN, -halógeno, -SO_2-R^4, -NO_2 o un arilo condensado o heteroarilo condensado en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K,

en donde R^4 es hidrógeno o alquilo inferior ramificado o no ramificado y

R^5 es alquilo inferior ramificado o no ramificado,

-L- es un enlace, -CO-, -SO_2-, -$(CH_2)_d$-CO-, -SO-, -C≡C-CO-, -$[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-CO-, -$[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-SO_2-, -C(=O)-O-, -NR^{10}-, -O-, -$(S)_p$-, -C(=O)NR^{12}-, -C(=S)NR^{12}-, -C(=S)O-, C_1-C_6 cicloalquilo, alquenilo, heterocicloalquilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, aralquilo, heteroaralquilo, alquiloxi, ariloxi, aralquiloxi, -SO_2NR^{13}-, -$NR^{13}SO_2$-, -NR^{13}C(=O)O-, -NR^{13}C(=O)NR^{12}-, -NH-NH- y -NH-O-,

en donde

d es un entero entre 1 y 6,

m y n, en forma independiente, son cualquier entero entre 0 y 5,

-E- es un enlace, -S-, -O- o -NR^9-,

en donde R^9 es H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo

554

o aralquilo,

p es cualquier entero entre 1 y 3 ,

R^{10} y R^{12}, en forma independiente, se seleccionan del grupo que comprende H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo y

R^{13} es H, C_1-C_6 alquilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo sustituido o no sustituido, de cadena lineal o ramificada,

Y es un enlace o un espaciador ,

U es un agente direccionador,

$\mathbf{X^-}$ is $CF_3S(O)_2O^-$, $C_4F_9S(O)_2O^-$, anión yoduro, anión bromuro, anión cloruro, anión perclorato (ClO_4^-), anión fosfato, anión trifluoroacetato (CF_3-$C(O)O^-$), o el anión de otra sal de un ácido inorgánico u orgánico,

K es $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- o **W**,

en donde

$\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende alquilo y aralquilo sustituido o insustituido,

W es un isótopo de flúor,

y una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde **W** = ^{18}F o ^{19}F, más preferentemente ^{18}F.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-L-** es un enlace, -CO-, -SO_2-, -$(CH_2)_d$-CO-, -SO- o -C≡C-CO- y en donde d es un entero entre 1 y 6.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-L-** es -CO-, -SO_2-, o -C≡C-CO-.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-L-** es -CO-, o -SO_2-.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-G** se selecciona entre el grupo que comprende -F, -Cl, -Br, -NO_2, -$NR^4SO_2R^5$, -NR^4COR^4, -NR^4COOR^5, -C≡N, -$CONR^4R^5$, -C≡CR^4, -COR^5, -CF_3 y -SO_2R^5 en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-Q** es -H, -C_1-C_4 alquilo, -O-(C_1-C_4alquilo), -CN, -F, -Cl, -Br o -NO_2 en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-Q** es -H, metilo, -O-metilo, -CN, -F, -Cl, -Br o -NO_2 en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-Q** es -H, -CN o -F en donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta con respecto al grupo K.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **-G** y **-Q** son en forma independiente entre sí H, $-CF_3$, o -CN, en donde al menos **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^5}$ es C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado.

13. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que comprende aralquilo o alquilo inferior, en donde al menos dos porciones de $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$ son alquilo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^1}$ es aralquilo y $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ son cada uno metilo.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$ y $\mathbf{R^3}$ son cada uno metilo.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las

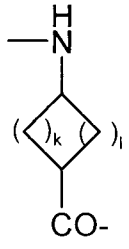
reivindicaciones precedentes, donde **X**$^-$ es CF_3-C(O)O^-, $CF_3S(O)_2O^-$ o $C_4F_9S(O)_2O^-$.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **X**$^-$ es CF_3-C(O)O^- o $CF_3S(O)_2O^-$.

18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el espaciador **Y** es una secuencia de aminoácidos natural o no natural o mezcla de las mismas o un grupo no aminoácido.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el espaciador **Y** es una secuencia de aminoácidos con entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácido.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **Y** es Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alquilcisteína, Ácido cisteico, tioalquilcisteína (S-S-Alquil) o



en donde k y l se seleccionan en forma independiente de entre el rango entre 0 y 4.

21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde -**Y**- es una porción no

aminoacídica seleccionada entre el grupo que comprende

$-NH-(CH_2)_p-CO-$, en donde p es un entero entre 2 y 10,

$-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, en donde q es un entero entre 0 y 5,

-NH-cicloalquil-CO- en donde cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, más preferentemente C_6 átomo cicloalquilo, y

$-NH-heterocicloalquil-(CH_2)_v-CO-$ en donde heterocicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 heterocicloalquilo que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre y v es un entero entre 1 y 4, más preferentemente v es un entero entre 1 y 2.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** es un agente de direccionamiento seleccionados entre el grupo que comprende péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y oligonucleótidos.

23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** es a péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** se selecciona entre el grupo que comprende somatostatina y derivados del mismo y péptidos relacionados, péptidos específicos de receptores de somatostatina, neuropéptido y derivados del mismo y péptidos relacionados, neuropéptido Y_1 y sus análogos, bombesina y

sus derivados y péptidos relacionados, gastrina, péptido liberador de gastrina y sus derivados y péptidos relacionados, factor de crecimiento epidérmico (EGF de diverso origen), factor de crecimiento de insulina(IGF) y IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), agonistas y antagonistas de LHRH, factores de crecimiento y transformación, particularmente TGF-α; angiotensina; péptidos de receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) y los análogos de la misma; neurotensina y los análogos de la misma, hormona liberadora de tirotropina, péptido activador de adenilato ciclasa de pituitaria (PACAP) y péptidos relacionados con el mismo, quimoquinas, sustratos e inhibidores de metaloproteinasa de matriz de superficie celular, prolactina y los análogos de la misma, factor de necrosis tumoral, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), interferones, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y péptidos relacionados con el mismo

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE **U** se selecciona entre el grupo que comprende bombesina, somatostatina, neuropéptido Y_1 y sus análogos.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** se selecciona entre el grupo que comprende análogos de bombesina que tienen la secuencia III o IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo A) III,

with:

$T_1 = T_2 = H$ o $T_1 = H, T_2 = OH$ o $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

AA_1 = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Sta, Análogos e isómeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ-sustituidos

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo B) IV, con:

$T_1 = T_2 = H$ o $T_1 = H, T_2 = OH$ o $T_1 = CH_3$, $T_2 = OH$

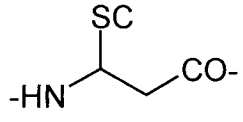
AA_1 = Gln, Asn o Phe(4-CO-NH_2)

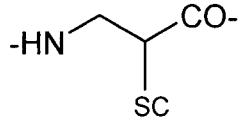
AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

AA_5 = βAla, β^2- y β^3-aminoácidos como se muestra a continuación





en donde SC representa una cadena lateral hallada en aminoácidos proteinogénicos y homólogos de aminoácidos proteinogénicos,

AA_6 = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** es NR^7-péptido, o -$(CH_2)_n$-péptido, -O-$(CH_2)_n$- péptido o -S-$(CH_2)_n$- péptido , NR^7-molécula pequeña, o -$(CH_2)_n$- molécula pequeña, -O-$(CH_2)_n$- molécula pequeña o -S-$(CH_2)_n$- molécula pequeña, NR^7- oligonucleótido, o -$(CH_2)_n$- oligonucleótido, -O-$(CH_2)_n$- oligonucleótido o -S-$(CH_2)_n$- oligonucleótido, en donde n es un entero entre 1 y 6.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o C_1-C_4 alquilo ramificado o no ramificado.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde $\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o metilo.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** es una molécula pequeña que tiene una masa molecular entre 200 y 800.

31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde **U** es un oligonucleótido.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende

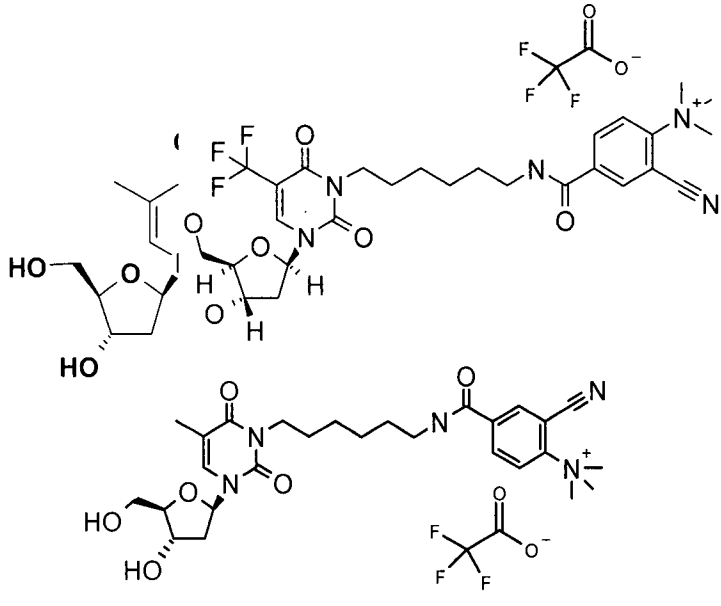
- Ia-1 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

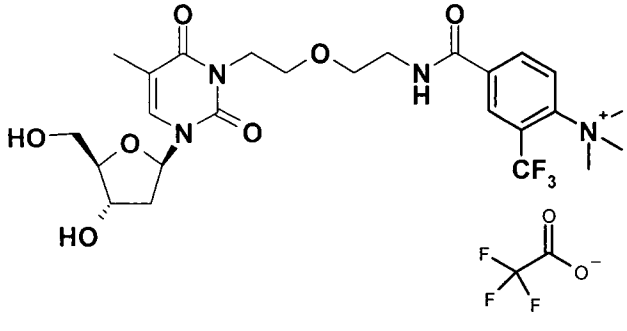
562

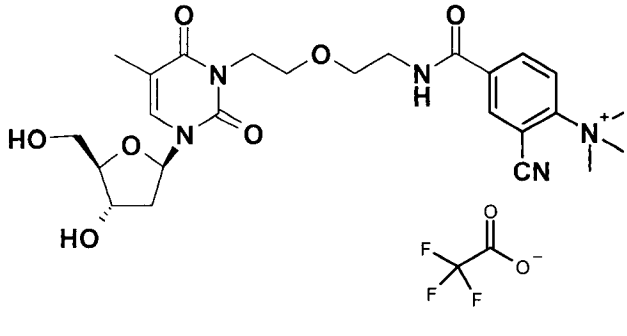
- Ia-2 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2,
- Ia-3 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2,
- Ia-4 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-5 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-6 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-7 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- Ia-8 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-9 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-104-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-114-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-124-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-134-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-144-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH_2,

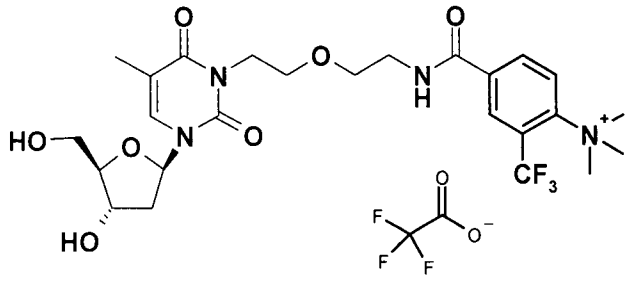
- Ia-154-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-164-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-174-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu-NH_2,
- Ia-184-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-194-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-204-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-214-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-224-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- Ia-234-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- Ia-244-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoilo -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- Ia-254-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me) Sta-Leu-NH_2,
- 1a-66: 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil- Ava-□-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- 1a-67: 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil- Ava-□-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]

- 1a-68: 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2]
- 1a-69: 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2]

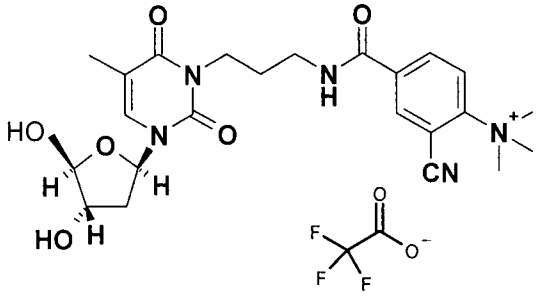








y



33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 32, seleccionados entre

- IIA-a-1 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-2 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-3 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-4 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-5 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-6 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-7 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

- IIA-a-8 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-9 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-104-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-114-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-124-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-134-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-144-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a--15 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-164-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-174-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIA-a-184-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- IIA-a-194-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-204-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-

Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIA-a-214-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,
- IIA-a-224-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-1 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a--24-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-3 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-4 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-5 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-6 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-7 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-8 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- IIB-a-9 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-104-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-114-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-124-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-134-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-144-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-154-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-164-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-174-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-184-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-194-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-204-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-214-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-

Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-224-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-234-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-244-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoilo -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-254-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-263,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-273,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-283,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-293,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-303,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-313,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-323,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-333,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-343,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-

His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,

- IIB-a-353,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-363,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-373,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-383,4-[19]-Difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-393,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-403,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-413,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-423,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-433,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-443,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-453,4-[19]-Difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-463,4-[19]-Difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-473,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

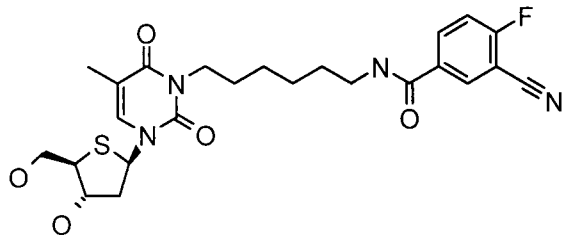
- IIB-a-483,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-493,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-493,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-503,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-513,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-523,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-533,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-543,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-553,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-563,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-573,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-583,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-593,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-

His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,

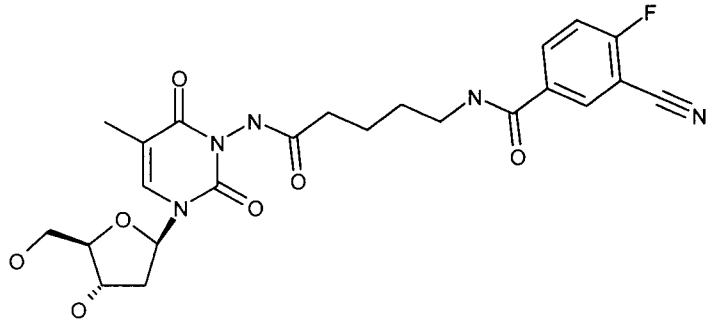
- IIB-a-603,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-613,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-623,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-633,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-643,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-653,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-663,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-673,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-683,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-693,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-703,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-713,4-[19]-Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-724-[19]-Fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo -Ava-Gln-Trp-

Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

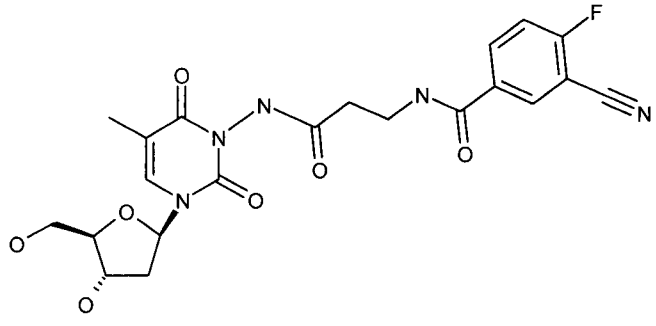
- IIB-a-734-[19]-Fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-744-[19]-Fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-754-[19]-Fluoro-3-ciano-fenilsulfonilo -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.
- IIA-a-76: 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIA-a-77: 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]
- IIB-a-76: 4-[19]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]
- IIB-a-77: 4-[19]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tir-D-Trp-Lys]
- IIA-a-78: 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-79: 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-78: 4-[19]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2
- IIA-a-79: 4-[19]Fluoro-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tir-NH_2



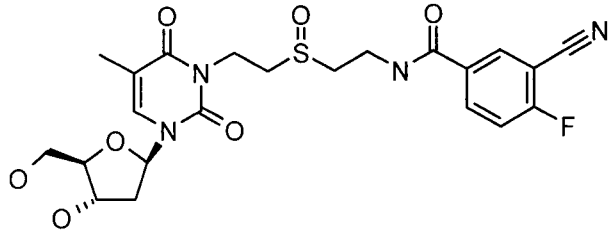
3-ciano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida



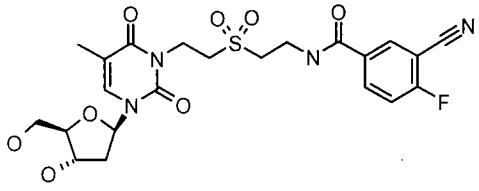
3-ciano-4-fluoro-N-{4-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilcarbamoil]-butil}-benzamida



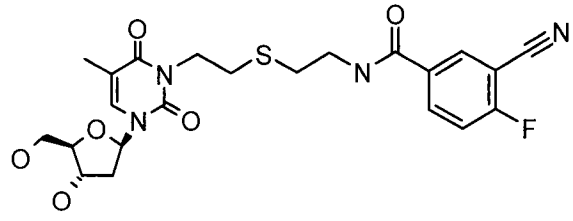
3-ciano-4-fluoro-N-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ilcarbamoil]-etil}-benzamida



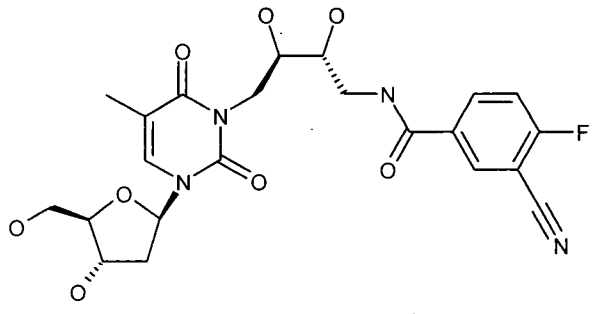
3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etansulfonil}-etil)-benzamida



3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etanosulfanil}-etil)-benzamida

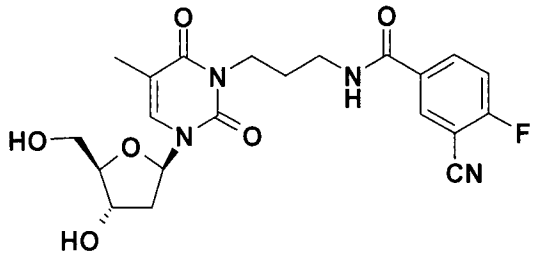


3-ciano-4-fluoro-N-(2-{2-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidro-ximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-etilsulfanil}-etil)-benzamida

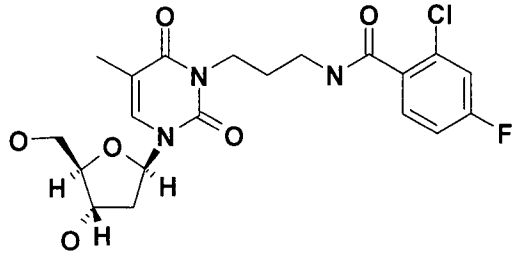


526

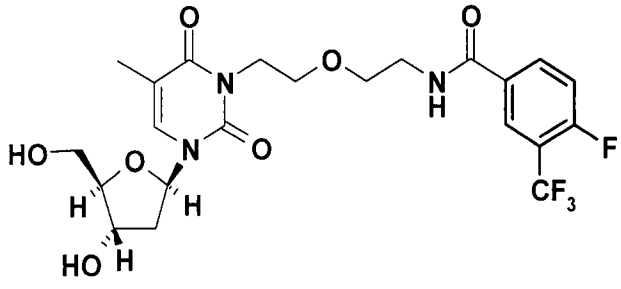
3-ciano-N-{(2R,3R)-2,3-dihidroxi-4-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-butil}-4-fluoro-benzamida



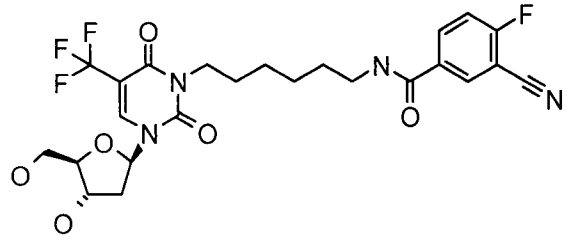
3-ciano-4-[F]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida



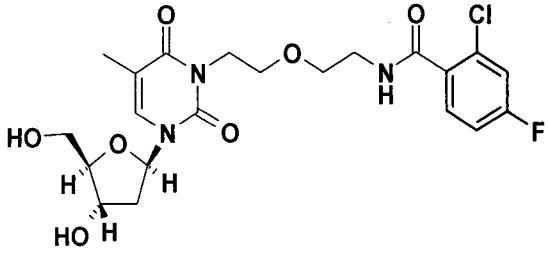
2-cloro-4-fluoro-N-{3-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propil}-benzamida



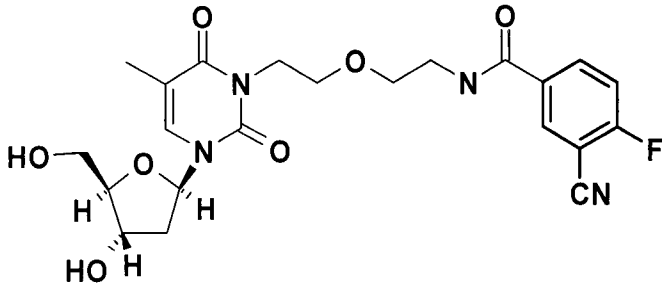
3-Ciano-4-[F]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida;



3-Ciano-4-fluoro-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-furan-2-il)-2,6-dioxo-5-trifluorometil-3.6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida



o



en donde fluoro (F) es ^{18}F y ^{19}F.

34. El compuesto de acuerdo con reivindicaciones 1 a 32, donde **U** se selecciona entre el grupo que comprende

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-

NH_2

- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

529

- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-

NH_2

- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-ácido metilheptanoico -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-ácido metilheptanoico -Cpa- NH_2

35. Método para preparar un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -34, donde un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 32 es marcado con un isótopo de flúor.

36. Método de acuerdo con la reivindicación 35, que comprende el paso de acoplar un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = $-N^{+}(R^1)(R^2)(R^3)\ X^-$, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -32, con un isótopo de flúor para formar un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = W de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 -35,

en donde K, R^1, R^2, R^3, X^- y W tienen los valores definidos en las reivindicaciones precedentes.

37. Una composición que comprende un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} o W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, y un vehículo, diluyente, coadyuvante o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

38. Un método de tomar imágenes de enfermedades, que comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado de Fórmula química general A, en donde K = W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o de una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo.

39. Un conjunto de elementos (kit) que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula química general A, en donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-}, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo.

40. Un compuesto de Fórmula química general A, donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})$ X^{-} o W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para usar como medicamento.

41. Un compuesto de Fórmula química general A, donde

582

K = W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para usar como agente de imágenes de diagnóstico.

42. Un compuesto de Fórmula química general A, donde K = W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para usar como agente de detección de imágenes para tomografía por emisión de positrones(PET).

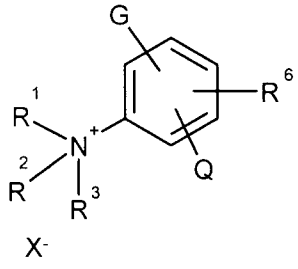
43. Uso de un compuesto de Fórmula química general A, donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})\ X^{-}$ o W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o de una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para la fabricación de un medicamento.

44. Uso de un compuesto de Fórmula química general A, donde K = $-N^{+}(R^{1})(R^{2})(R^{3})\ X^{-}$ o W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 35, o de una sal aceptable para uso farmacéutico de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para la fabricación de un agente para diagnóstico por imágenes.

45. El uso de acuerdo con la reivindicación 44 para

la fabricación de un agente de diagnóstico por imágenes para PET.

46. Un compuesto de la Fórmula química general V:



V

en donde $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, -G, y -Q, tienen los valores definidos precedentemente para los compuestos que responden a la Fórmula química general A y R^6 se selecciona entre el grupo que comprende $-S(O)_2-N(H)-CH_2-C(O)OH$, $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ y C(O)OH.

47. Un método para preparar compuesto de Fórmula A donde K = $-N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula V con un agente de direccionamiento.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47 donde el compuesto de Fórmula A en donde K = $-N^+(R^1)(R^2)(R^3)$ X^- y el agente de direccionamiento se hacen reaccionar opcionalmente con un agente de condensación.

49. Secuencia peptídica seleccionada entre

- Seq ID 1Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2

584

- Seq ID 7Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

585

- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2

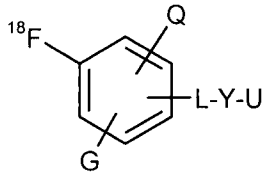
586

- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-ácido metilheptanoico -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-ácido metilheptanoico -Cpa- NH_2.

AGENTES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS MARCADOS CON ^{18}F Y MÉTODOS RELACIONADOS

RESUMEN

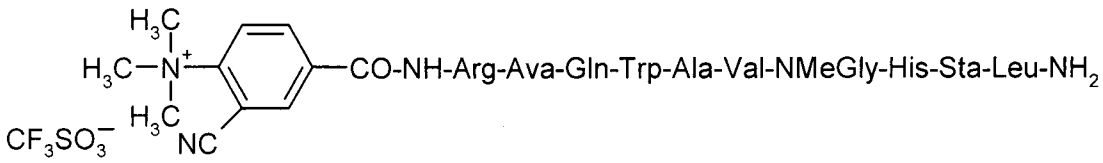
Compuestos novedosos adecuados para ser marcados o ya marcados radioactivamente con ^{18}F, métodos para obtener dichos compuestos y uso de tales compuestos como agentes de diagnóstico por imágenes. Dichos compuestos marcados se caracterizan por presentar la Fórmula II, en donde los sustituyentes G, Q, L, Y y U tienen el significado definido en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.



II

588

HPLC de Ia-1 de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría



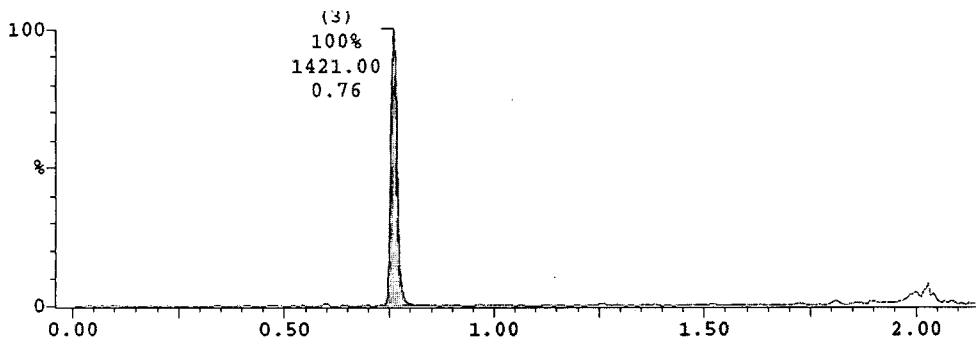
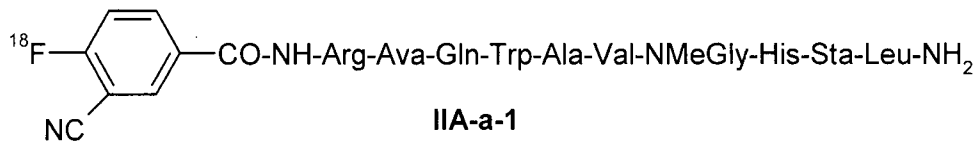
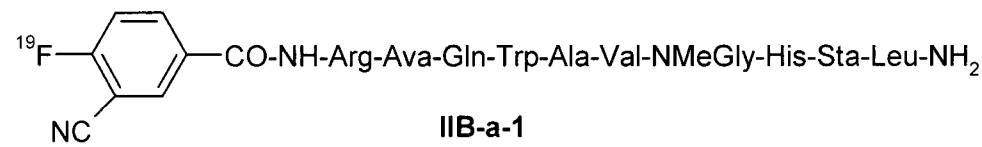


Fig. 1

HPLC de IIA-a-1 (traza radiométrica) y IIB-a-1 (detector UV) de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

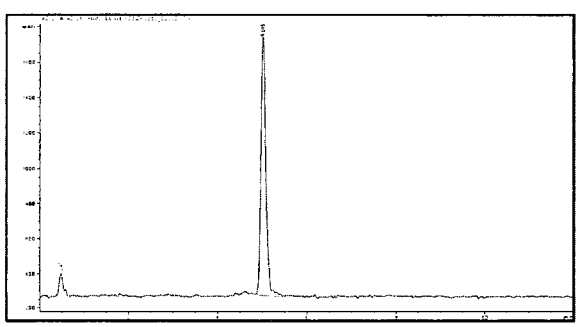


IIA-a-1



IIB-a-1

IIA-a-1
(traza radiométrica)



IIB-a-1
(traza UV)

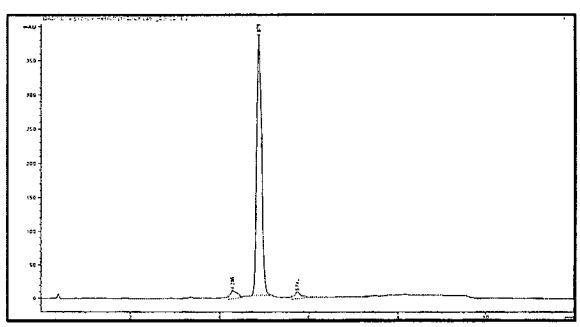
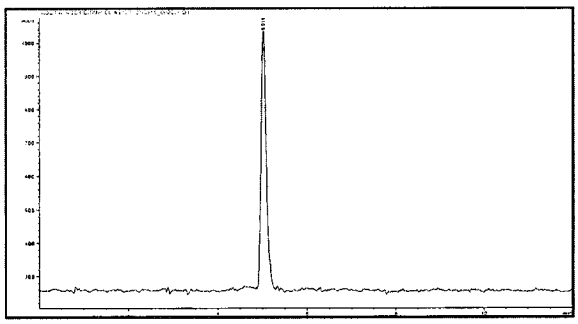


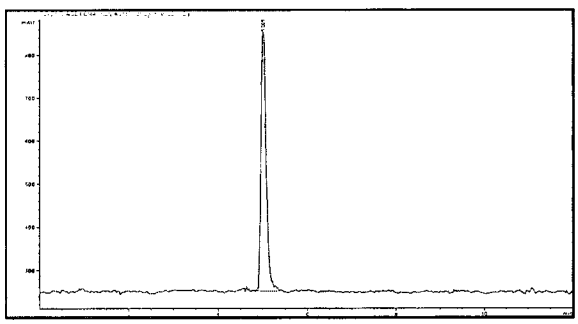
Fig. 2

590

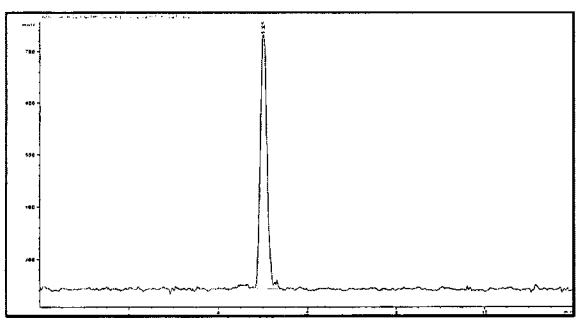
Cromatogramas de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría de IIA-a-1



HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano, tiempo de retención: 5.018 min



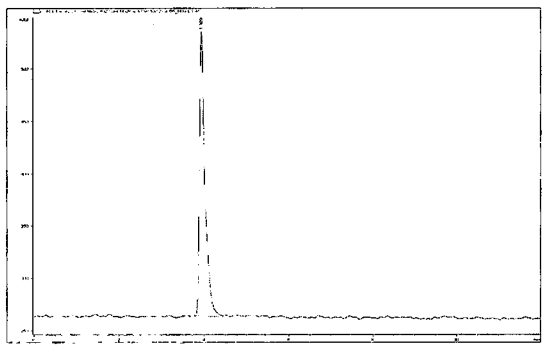
HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano por 30 min, tiempo de retención: 5.005 min



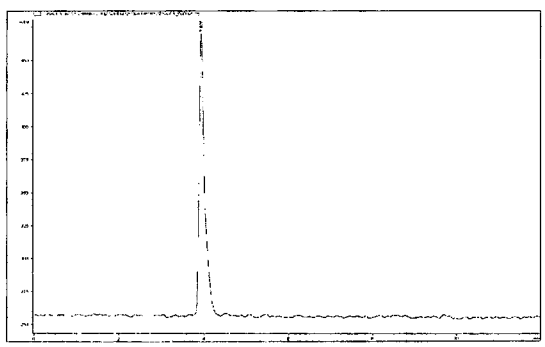
HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano por 90 min, tiempo de retención: 5.005 min

Fig. 3

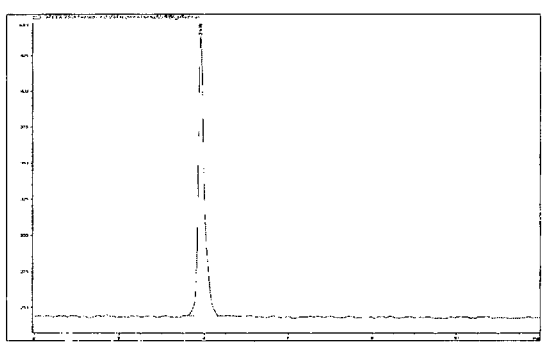
Cromatogramas de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría de IIA-a-1



HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano, tiempo de retención: 5.018 min 3.929 min



HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano por 30 min, tiempo de retención: 3.926 min



HPLC radiométrica de IIA-a-1 incubada en suero humano por 90 min, tiempo de retención: 3.918min

Fig. 4

Cromatogramas de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

[^{18}F]-4-Fluoro-3-ciano-benzoil)-Val-ßAla-His(π-Me)-Gly-NH_2, (27b).

Cromatograma radiactivo

Cromatograma UV

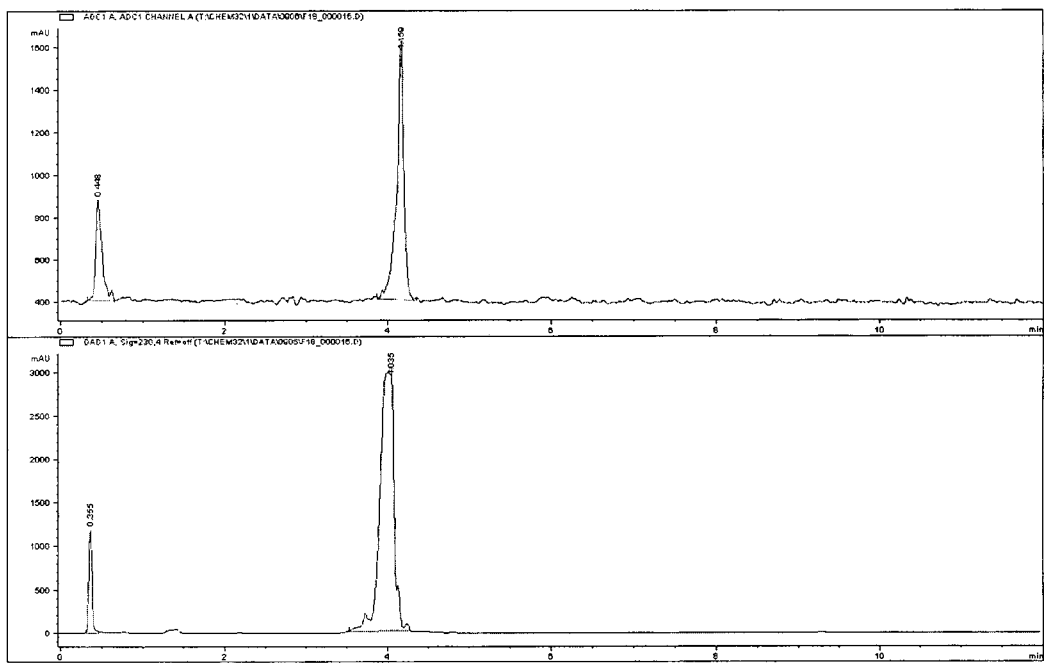
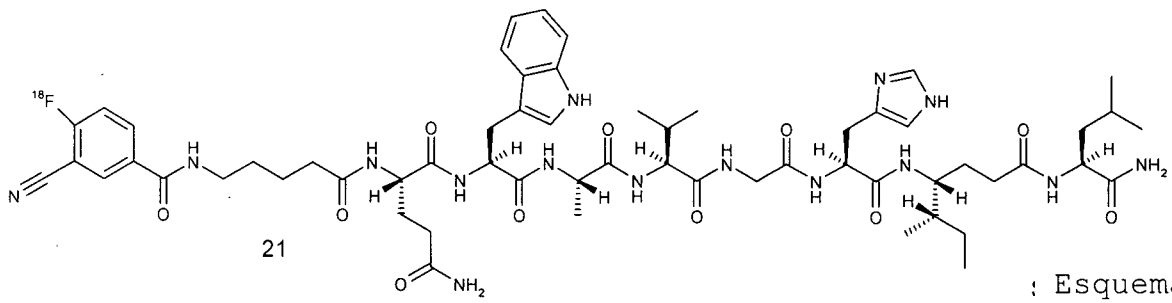


Fig. 5

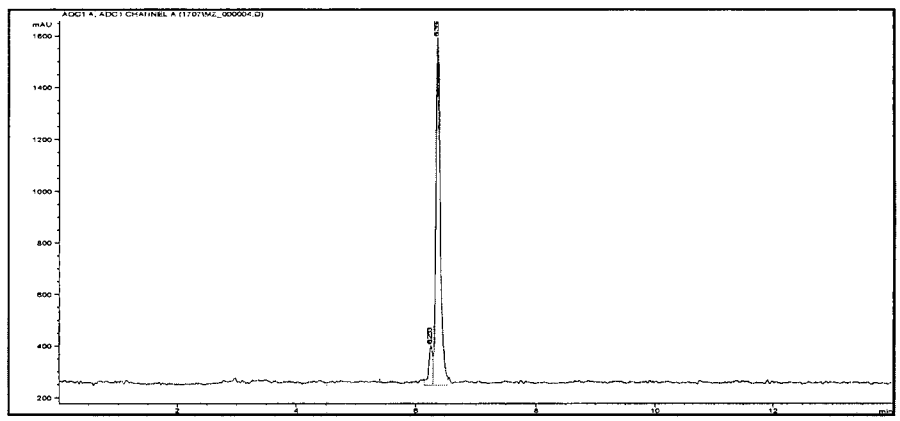
Cromatogramas de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría



21

Esquema 5

Cromatograma radiactivo



Cromatograma UV

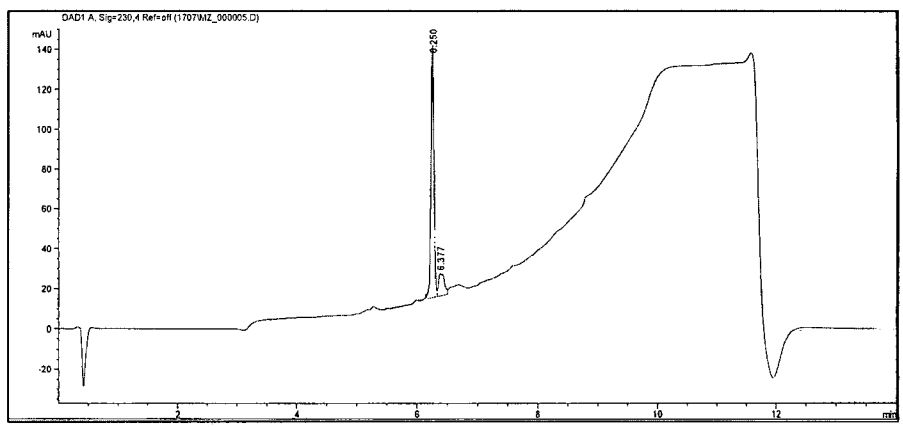
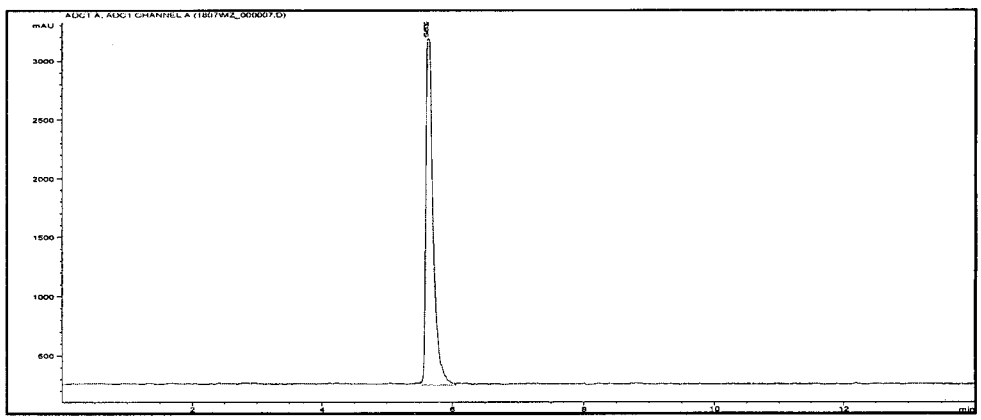


Fig. 6

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría
F-18 y F-19 fluoro-peptides (23 y 22)

Cromatograma radiactivo



Cromatograma UV"

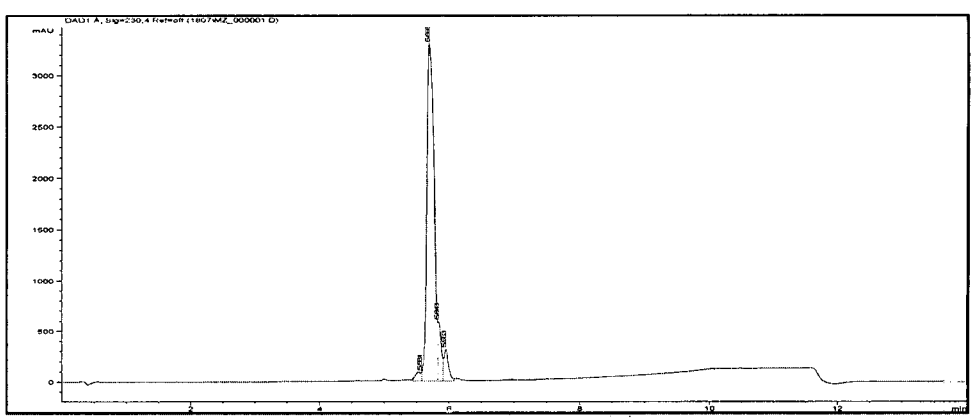


Fig. 7

595

Análogos de mombesina para PET: Comparación con 18F-colina (FCH)

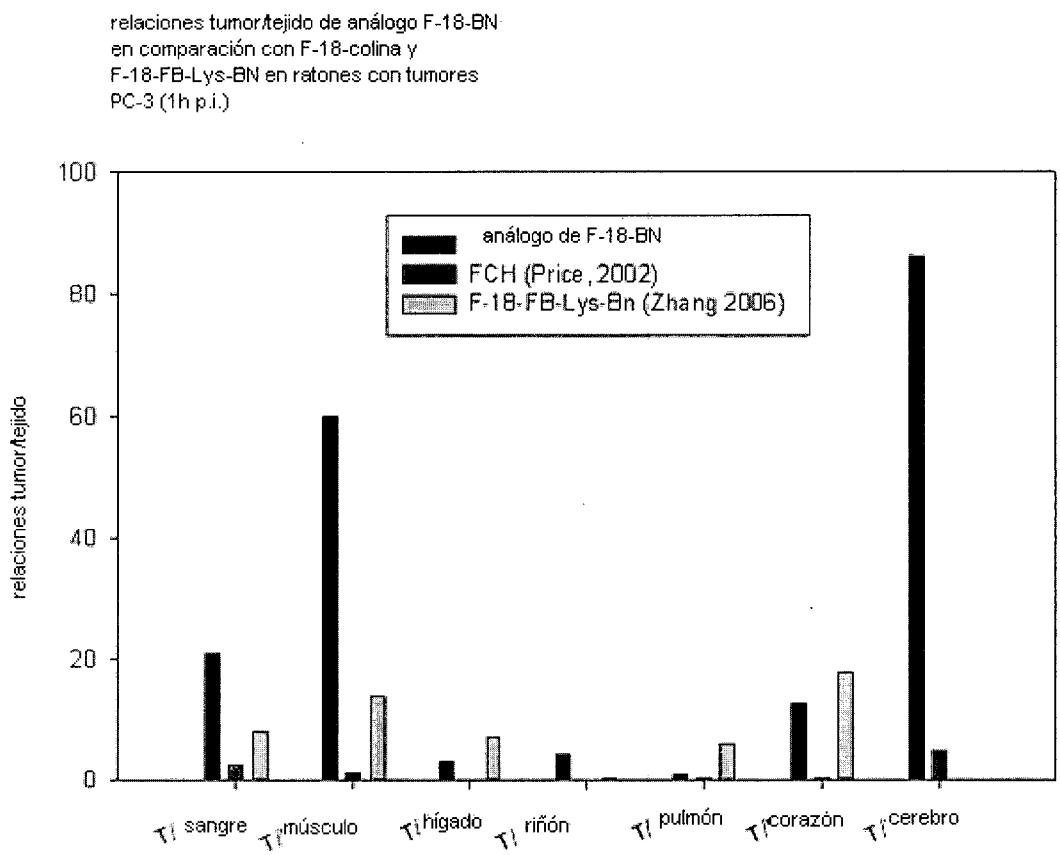


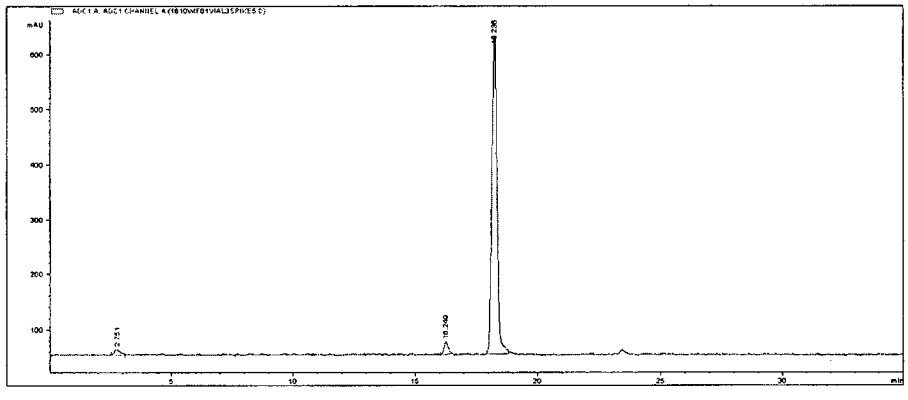
Fig. 8

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

2-cloro-4-[^{18}F]fluorobenzoato de metilo

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

Cromatograma radiactivo



Cromatograma UV

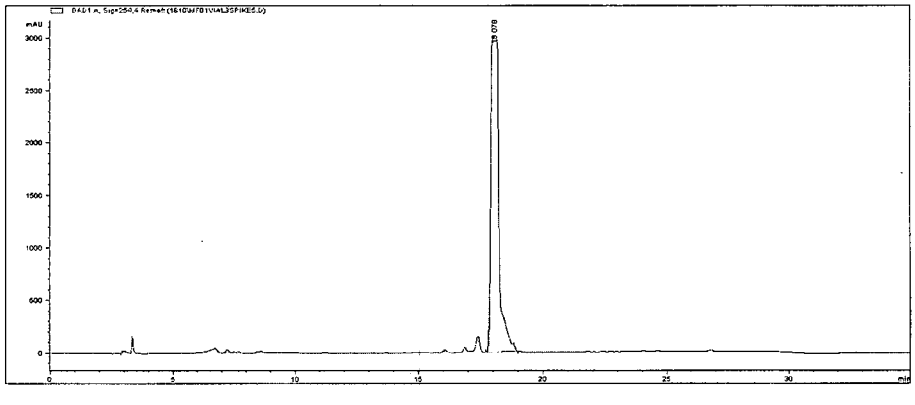


Fig. 9

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

Ejemplo J1. Radiosíntesis de 3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Val-βAla-His(Me)-Gly-NH_2

Cromatograma radiactivo

Cromatograma UV

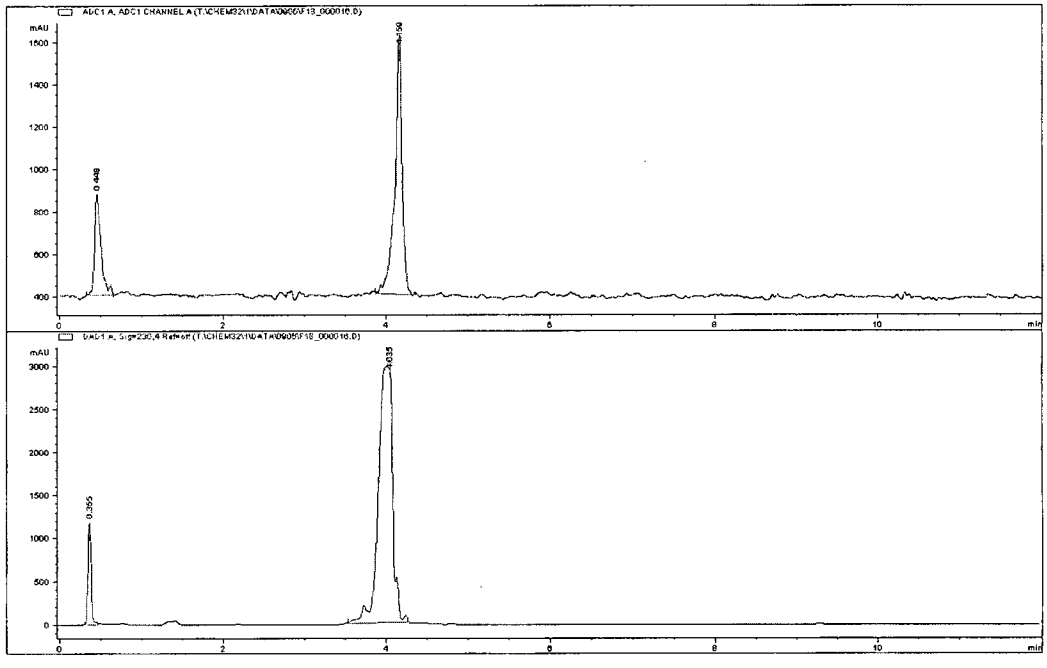


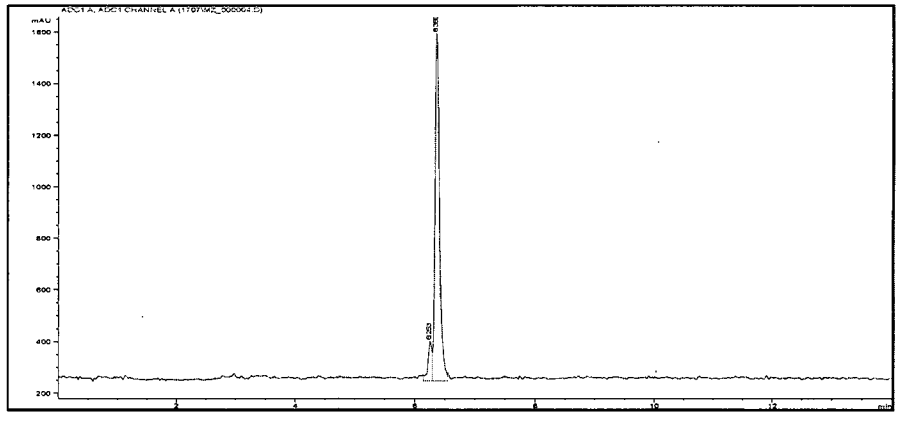
Fig. 10

598

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH_2

Cromatograma radiactivo



Cromatograma UV

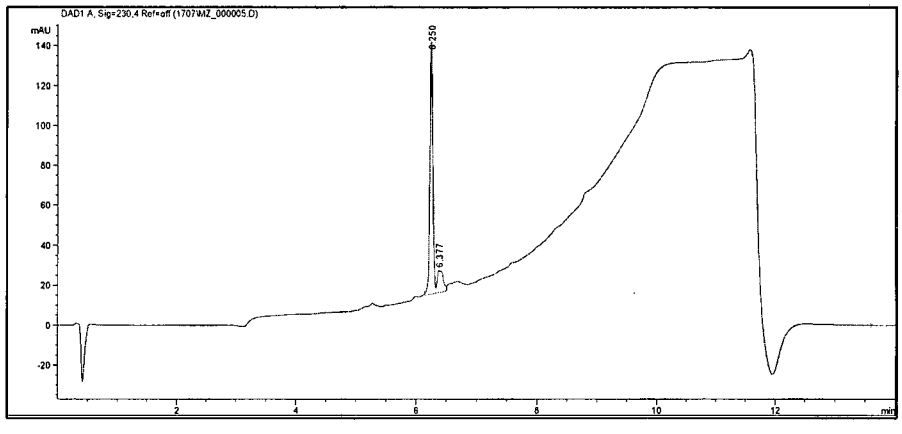
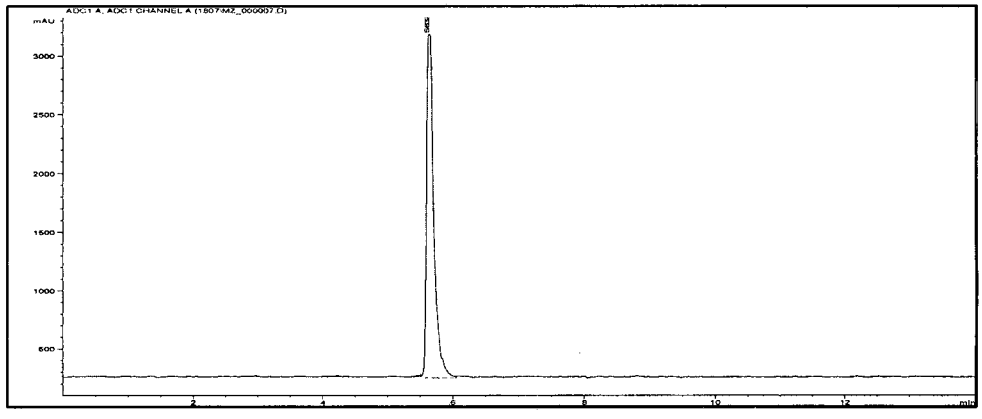


Fig. 11

Cromatograma de HPLC de la mezcla de reacción con la co-inyección de la referencia fría

3-ciano-4-[^{18}F]fluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Cromatograma radiactivo



Cromatograma UV

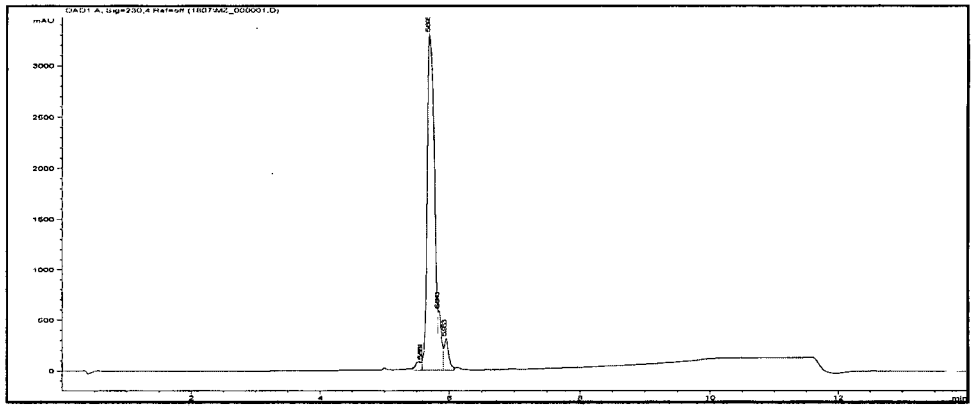
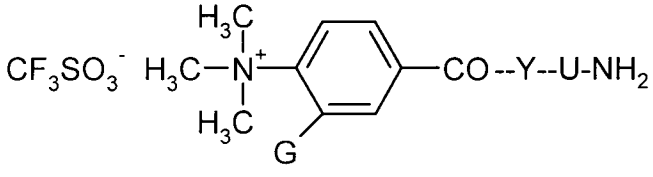


Fig. 12

Tabla 1

Secuencia del péptido	Afinidad deunión (IC50)	Tumor % ID/g	Panc. % ID/g	Bloqueo	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln--Ala-Val-Gly-His-1010-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	>70%	**21,03**	59,99
3-CN,4-F-Benzoil-Arg--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH2	1.9-2.7	1,8	1,3	40-70%	**6,82**	12,75
3-CN,4-F-Benzoil-Arg--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-(3Me)-Sta-Leu-NH2	1 nM	1,38	4,16	30-90%	**5,65**	13,84
3-CF3,4-F-Benzoil-Arg--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Sta-Leu-NH2	0.3-1.8	1,28	1,42	>70%	**4,56**	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava--Trp-Ala-Val-NMeGly-(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	**2,57**	16,77

X^- $(CH_3)_3N^+$--$(C_6H_4(-G))$--L--Y--U (Ia) (-G = 3-ciano, 3-trifluormetilo como se ha indicado; -L- = -O-, X^- es triflato)



Trimetilamonio--$(C_6H_4(-G))$-- -L- -Y- -U

Ia-1 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2

Ia-2 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-3 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-4 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-5 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = enlace)

Ia-6 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-7 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2

Ia-8 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-9 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-10 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-11 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-12 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-13 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-14 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-AM-5-MeHpA-Leu-NH2

Ia-15 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-16 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Ia-17 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu-NH_2

Ia-18 4-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-19 4-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-20 4-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-21 4-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = enlace)

Ia-22 4-(Trimetilamonio)-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

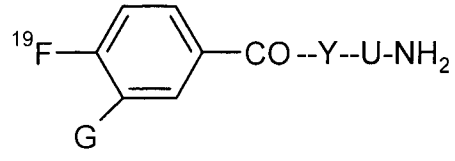
Ia-23 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2

Ia-24 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Ia-25 4-(Trimetilamonio)-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

Tabla 2

[19]F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (IIB-a) (G = 3-ciano, 3-trifluorometil o 3-fluoro; -L- = -CO- como se ha indicado)



[19]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U	K_i (nM)
IIB-a-1	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	Arg	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2	0.7
IIB-a-2	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	Arg	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2	0.25
IIB-a-3	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	Arg	Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.5
IIB-a-4	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	1,4-cis-Achc	-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.8
IIB-a-5	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	Gln	-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = enlace)	0.75
IIB-a-6	4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil	AOC	-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2	0.40

IIB-a-7 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2 200

IIB-a-8 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 9.6

IIB-a-9 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 7.0

IIB-a-10 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 3.0

IIB-a-11 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 1.6

IIB-a-12 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 22.0

IIB-a-13 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 >25

IIB-a-14 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 NA

IIB-a-15 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2 6.4

IIB-a-16 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 12.2

IIB-a-17 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 1.9

IIB-a-18 4-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 0.9

IIB-a-19 4-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 0.65

IIB-a-20 4-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 0.77

IIB-a-21 4-[19]-Fluoro-3-[illegible]orometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-[illegible] (Y = enlace) 0.6

IIB-a-22 4-[19]-Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-

Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 9.8

IIB-a-23 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2

IIB-a-24 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIB-a-25 4-[19]-Fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 13.5

IIB-a-26 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2 0.1

IIB-a-27 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2 2.4

IIB-a-28 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2 2.4

IIB-a-29 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 2.8

IIB-a-30 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2 2.8

IIB-a-31 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 4.9

IIB-a-32 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 9.6

IIB-a-33 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2 30

IIB-a-34 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2 30

IIB-a-35 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2 31

IIB-a-36 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2 >500

IIB-a-37 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2 0.4

IIB-a-38 3,4-[19]Difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu--NH_2 0.55

IIB-a-39 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 0.58

IIB-a-40 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 1.02

IIB-a-41 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 7.5

IIB-a-42 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2 14.2

IIB-a-43 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2 >25

IIB-a-44 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 >25

IIB-a-45 3,4-[19]Difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 >25

IIB-a-46 3,4-[19]Difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 >25

IIB-a-47 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2 >25

IIB-a-48 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 >25

IIB-a-49 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2 >25

IIB-a-49 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 >25

IIB-a-50 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2 >25

IIB-a-51 3,4-[19]Difluorol va-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2 >25

IIB-a-52 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-

606

NMeHis-Tha-Cpa-NH_2 0.4

IIB-a-53 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2 0.6

IIB-a-54 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2 0.4

IIB-a-55 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2 19.0

IIB-a-56 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2 45.0

IIB-a-57 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2 >50

IIB-a-58 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2 >50

IIB-a-59 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2 >50

IIB-a-60 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2 >50

IIB-a-51 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2 NA

IIB-a-52 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2 NA

IIB-a-53 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2 NA

IIB-a-54 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2 NA

IIB-a-55 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2 NA

IIB-a-56 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2 NA

IIB-a-57 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2 NA

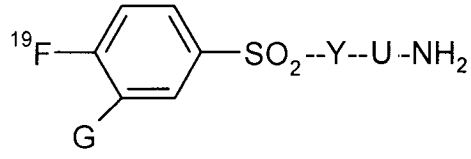
IIB-a-58 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2 NA

IIB-a-59 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2 NA

IIB-a-60 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2 NA

IIB-a-61 3,4-[19]Difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2 NA

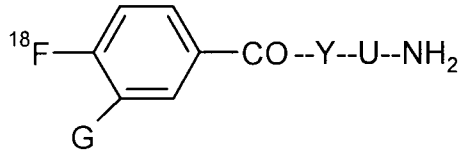
[19]F-(C_6H_4(-G))--L--Y--U (II) (G = 3-ciano; L = SO_2 como se ha indicado)



[19]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U-	K_i(nM)
IIB-a-62	4-[19]Fluoro-3-ciano-fenilsulfonil	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2	0.4
IIB-a-63	4-[19]Fluoro-3-ciano-fenilsulfonil	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2	1.1
IIB-a-64	4-[19]Fluoro-3-ciano-fenilsulfonil	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2	2.5
IIB-a-65	4-[19]Fluoro-3-ciano-fenilsulfonil	-Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2	2.5

TABLA 3

[18]F-(C_6H_4(-G))--L_2--Y--U (IIB-a-) (G = 3-ciano o 3-trifluorometilo, L = CO como se ha indicado)



[18]F-(C_6H_4(-G))--	-L-	-Y-	-U

IIA-a-1 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-2 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-3 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-4 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-5 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = enlace)

IIA-a-6 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-7 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2

IIA-a-8 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-9 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-10 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-11 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-12 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-13 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-14 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-15 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-16 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-17 4-[18]Fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

IIA-a-18 4-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-19 4-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

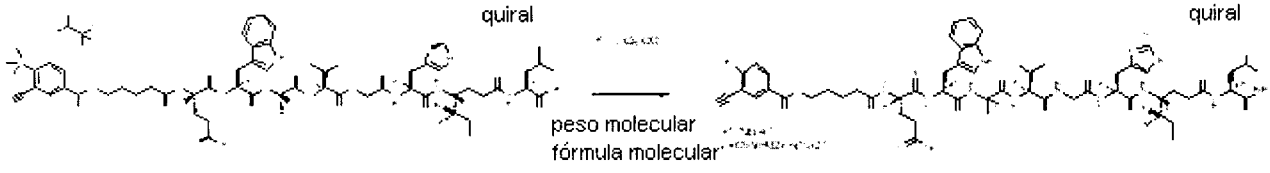
IIA-a-20 4-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2

IIA-a-21 4-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 (Y = enlace)

IIA-a-22 4-[18]Fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

610

Fig 13



611

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> AGENTES QUE COMPRENDEN COMPUESTOS MARCADOS CON 18F Y MÉTODOS RELACIONADOS

<130> 53436AWO

<140>

<141>

<160> 11

<170> PatentIn versión 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (4)..(6) Sec ID 1: Gly (5) está N-metilada y Sta entre His (6) y Leu(7);
Sec 2: His(6) está metilada y Sta entre His (6) y Leu(7);
Sec 3: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada y Sta entre His (6) y Leu(7);
Sec 4: His(6) está metilada y Sta entre His (6) y Leu(7);
Sec 8: His(6) está metilada y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Sec 17: 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Sec 32: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Sec 49: His(6) está N-metilada + 3 metilos y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Sec 50: His(6) está N-metilada y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Sec 51: Gly (5) está N-metilada y AHMHxA entre His (6) y Leu(7);
Sec 82: His(6) está metilada, y FA4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);

Sec 90: His(6) está metilada, y 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Sec 91: 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Sec 101: His(6) está metilada, y 4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico entre His(6) y Leu(7);

<223>

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (4)..(6) Sec 7: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada, Sta-Cpa después de His (6);
Sec 23: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Sec 27: Gly (5) está N-metilada y FA02010-Cpa después de His (6);
Sec 34: Trp(2) es DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa después de His(6) ;
Sec 35: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada y Sta-cpa después de His (6);
Sec 49: His(6) está N-metilada + 3 metilos y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Sec 72: Gly (5) está N-metilada,y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Sec 73: Gly (5) está N-metilada,y Sta-Cpa después de His (6);
Sec 102: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada, y 4-Am-5MeHpA-ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Cpa después de His(6);

<223>

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(7) Sec 42: His(6) está metilada y Sta-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(7) Sec 53: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilada, Cpa después de Phe(7);
Sec 59: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilada y Tha después de Phe(7);
Sec 60: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilada y Nle después de Phe(7);
Sec 64: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilada y Cpa después de Phe(7);

<223>

<400> 4

Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8) Sec 54: Ala(5) es ßAla, y His(6) está N-metilada;
Sec 55: Ala(5) es ßAla, e His(6) es DHis;
Sec 65: Ala(5) es ßAla y Val(4) está N-metilada;
Sec 66: Ala(5) es ßAla, Phe(7) está N-metilada;
Sec 67: Trp(2) es DTrp y Ala(5) es ßAla;
Sec 68: Ala(3) es DAla y Ala(5) es ßAla;
Sec 69: Val(4) es DVal y Ala(5) es ßAla;
Sec 70: Ala(5) es DAla y Phe(7) es DPhe;

<223>

<400> 5

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8) Sec 56: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhLeu;
Sec 71:

<223>

<400> 6

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8) Sec 57: Ala(5) es ßAla, y ILe(7) es ßhIle;

<223>

<400> 7

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8) Sec 58: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhleu , y Gly(8) es tbuGly;

<223>

<400> 8

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8) Sec 61: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilada y Gly(8) es tbuGly

<223>

<400> 9

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (6)..(8)Sec 71:Ala(5) es ßAla, Ile(7) es ßhIle, y Gly(8) es tbuGly;

<223>

<400> 10

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (4)..(6)Sec 77: His(5) está metilada, Sta entre His(5) y Leu(6);

<223>

<400> 11

Gln Trp Ala Val His Leu
1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(7)Sec 28: Gly (5) está N-metilada, 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbuGly ;
Sec 30: Gly (5) está N-metilada, His(6) está metilada, Sta entre His(6) y Gly(7) y Gly(7) es -tbuGly;
Sec 33: Trp (2) es DTrp, 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Gly(7) y Gly(7) es -tbuGly;
Sec 43: His(6) está metilada,Sta entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbuGly;

<223>

<400> 12

Gln Trp Ala Val Gly His Gly
1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(7) Sec 36: Trp (2) es DTrp, Sta entre His(6) y Ala(7) y Ala(7) es tbuAla;
Sec 74: Gly (5) está N-metilada, Sta después de His(6) y Ala(7) es tbuAla;
Sec 75: Gly (5) está N-metilada, 4-Am,5-MeHpA después de His(6) y Ala(7) es tbuAla;

<223>

<400> 13

Gln Trp Ala Val Gly His Ala
1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(6) Sec 52: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilada y Tha-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 14

Gln Trp Ala Val Ala His
1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTER_MISC

<222> (5)..(7) Sec 62: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilada y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;

Sec 63: Ala(5) es ßAla, His (6) está metilada y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;
<223>

<400> 15

Gln Trp Ala Val Ala His Gly
1 5

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación Internacional en Materia de Patentes)

(Artículo PCT 36 y regla PCT 70)

Referencia del Solicitante o Agente *53436AWO*	**PROCEDER** Ver formulario PCT/IPEA/416)	
Referencia Internacional *PCT/EP 2007/008042*	Fecha de Presentación Internacional (*día/mes/año*) *07.09.2007*	Fecha de Prioridad (*día/mes/año*) *08.09.2006*
Clasificación Internacional de Patente (CIP) o Clasificación Nacional y CIP *INV. A61K51/08*		
Solicitante *Bayer Schering Pharma AG*		

1. Este informe se trata del Examen Preliminar Internacional, confeccionado por el organismo encargado del Examen Preliminar Internacional según el artículo 35 y enviado al solicitante según el artículo 36.

2. Este INFORME comprende, en total, *13* hojas, incluida esta carátula.

3. Además, este informe posee ANEXOS; los mismos comprenden:

   a. ☐ (*remitidos al solicitante y a la Oficina Internacional*) en total *5* hojas; aquí se trata de:
      - ☐ hojas con las descripciones, reivindicaciones, y/o ilustraciones que fueron modificadas y en las cuales este informe y/u hojas con correcciones que aprobó el organismo (ver regla 70.16 y sector 607 de los reglamentos administrativos de PCT).
      - ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores pero que, según opinión del organismo, contienen una modific los motivos indicados en el campo Nº 1, punto 4, superando el contenido revelado en la Solicitud Inter en la versión presentada originalmente.

   b. ☐ (*remitidos solo a la Oficina Internacional*) en total (rogamos indicar tipo y cantidad del (los) soporte(s) electrónico contiene(n), solo en forma legible por computadora, el (los) protocolo de secuencias y/o las tablas correspondiente está indicado en el campo suplementario referido al protocolo de secuencias (ver sector 802 de las normas adminis

4. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

☒	Campo Nº I	Fundamento del informe
☐	Campo Nº II	Prioridad
☒	Campo Nº III	No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
☒	Campo Nº IV	Falta de uniformidad de la invención
☒	Campo Nº V	Resolución fundada según regla PCT 43*bis*.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y aplicabilidad industrial; antecedentes y declaraciones destinados a apoyar esta resolución.
☐	Campo Nº VI	Documentos específicos expuestos
☐	Campo Nº VII	Carencias específicas de la solicitud internacional
☒	Campo Nº VIII	Observaciones específicas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud *2008.05.08*	Fecha de confección de este informe *26.01.2008*
nombre y dirección postal del organismo encargado del examen preliminar internacional European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Holanda Tel. (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *Schleifenbaum* Tel: *+31 70 340-0*

Campo Nº I Fundamento del Informe

1. Con respecto al **idioma**, el informe está basado sobre

   ☒ la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada

   ☐ una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción suministrada a los siguientes efectos:
   - ☐ búsqueda internacional (según reglas 12.3 y 23.1 b))
   - ☐ publicación de la solicitud internacional (según regla 12.4(a))
   - ☐ examen preliminar internacional (según regla 55.2 y 55.3)

2. Con respecto a los **elementos*** de la Solicitud Internacional, el informe se basa en (*las hojas de reemplazo que fueron presentadas al organismo como invitación según el artículo 14 son válidas como "presentadas originalmente" en el marco de este informe y no se adjuntan):*

   Descripción, páginas

   1-188 en la versión presentada originalmente

   Listados de secuencias, páginas

   1-63 en la versión presentada originalmente

   Reivindicaciones, Nº

   1-49 en la versión presentada originalmente

   Ilustraciones, hojas

   1/23-23/23 en la versión presentada originalmente

   ☐ un listado de secuencias y/o eventual(es) tabla(s) relacionada(s) – con respecto al protocolo de secuencias, ver campo adicional.

3. ☐ Como consecuencia de las modificaciones caducaron los siguientes documentos:

   - ☐ Descripción: páginas
   - ☐ Reivindicaciones Nº:*29, 30*
   - ☐ Ilustraciones: hoja/figura
   - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*:
   - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*:

4. ☐ Este informe fue elaborado sin tomar en consideración (algunas de) las modificaciones adjuntas a este informe, dado que se considera que las mismas exceden el contenido revelado en el texto presentado originalmente (regla 70.2(c)), tal como se indica en el campo suplementario.

   - ☐ Descripción: páginas
   - ☐ Reivindicaciones Nº:
   - ☐ Ilustraciones: hojas/figuras
   - ☐ Listado de secuencias *(especificar)*:
   - ☐ Eventual(es) tabla(s) perteneciente(s) al listado de secuencias *(especificar)*:

5. ☐ Este informe ha sido confeccionado tomando en consideración la rectificación de un **error obvio** autorizada por o notificada a este Organismo según la regla 91 (regla 70.2(e)).

Campo Nº III **No realización de ningún dictamen sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial**

1-Las cuestiones acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra una actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto a:

☐ La solicitud internacional completa

☒ Reivindicaciones Nº *1-22, 27-29, 32, 33, 35-37, 39-45 (todas en parte) y 30, 31, 38, 46-48 (todas completas)*

porque:

☒ La solicitud internacional completa o las reivindicaciones Nº *38* mencionadas anteriormente se refieren al objeto siguiente, para el cual no es necesario efectuar un Examen Preliminar Internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

☐ la descripción, las reivindicaciones o las ilustraciones (*se ruega especificar detalladamente*) o las reivindicaciones Nº mencionadas anteriormente son tan poco claras que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o las reivindicaciones Nº mencionadas anteriormente están tan inadecuadamente apoyadas en la descripción que no se pudo realizar ningún peritaje coherente (*especificar*):

☒ no se realizó ningún Informe de Búsqueda Internacional para tales reivindicaciones Nº *1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 30, 31, 46-48 (todas completas)*

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin el listado de secuencias; el solicitante, en el plazo prescripto:

- ☐ no suministró sobre papel un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ no suministró en forma electrónica un listado de secuencias que cumpla con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.
- ☐ no pagó la tasa requerida por la presentación tardía de un listado de secuencias en respuesta a una intimación según las reglas 13*ter*.1(a) o (b).

☐ no se pudo confeccionar un informe coherente sin las tablas relacionadas con el listado de secuencias; el solicitante no suministró en el plazo prescripto tales tablas en forma electrónica para cumplir con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para el Organismo de Búsqueda Internacional en un formulario y manera aceptable.

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están sólo en forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos provistos por el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Para otras indicaciones, ver hoja adjunta

64

Campo Nº IV Carencia de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la intimación a limitar o pagar tasas adicionales, el solicitante, dentro de los correspondientes plazos:

   ☐ limitó las reivindicaciones

   ☒ pagó tasas adicionales

   ☐ pagó tasas adicionales bajo protesta y, cuando corresponde, la tasa de protesta

   ☐ pagó tasas adicionales bajo protesta pero no fue pagada la correspondiente tasa de protesta

   ☐ no limitó las reivindicaciones ni pagó tasas adicionales

2. ☐ Este Organismo encontró que no se cumplen los requisitos de unidad de invención y resolvió, de acuerdo con la regla 68.1, no intimar al solicitante a limitar o a pagar tasas adicionales.

3. Este Organismo considera que los requisitos de unidad de invención acordes con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:

   ☐ se cumplen

   ☒ no se cumplen por los siguientes motivos:

   ver hoja adjunta

4. En consecuencia, este informe fue confeccionado con especto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

   ☐ todas las partes

   ☒ las partes que se refieren a las reivindicaciones *1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 23-26, 34, 49 (todas completas)*

Campo Nº V Resolución fundada según el artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad (N)	Sí	Reivindicaciones:	*10, 18, 20, 25-29, 32, 49*
	No	Reivindicaciones:	*1-9, 11-17, 19, 21-24, 33-45*
Actividad inventiva (IS)	Sí	Reivindicaciones:	*49*
	No	Reivindicaciones:	*1-29, 32-45*
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí	Reivindicaciones:	*1-29, 32-45, 49*
	No	Reivindicaciones:	

2. Antecedentes y declaraciones (regla 70.7):

ver hoja adjunta

624

Campo Nº VIII Observaciones específicas a la solicitud Internacional

Sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y las ilustraciones o acerca de la cuestión de si las reivindicaciones están plenamente apoyadas por la descripción, se observa lo siguiente:

ver hoja adjunta

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: OYA S ET AL: "New PET Imaging for the serotonin transporter: 18(ACF)(2-((2-amino-4-chloro-5-fluorofenyl)thio)-N,N-dimethyl-benzenmathanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON vol 45, nº 21, 1 de enero de 2002 (2002.01.01), pp. 4716-4723, XP002966178, ISSN: 0022-2623

D2: WO 02/44144 A (MULHOLLAND G KEITH [US]; DONNELL MARTIN J O [US]; CHIN FREDERICK CHIN) 6 de junio de 2002 (2002.06.06)

D3: SUTTON D A ET AL: "Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniobenzene iodide, a protein-solubilizing reagent" BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON, vol 130, Nº 2, 1 de noviembre de 1972 (1972.11.01), pp. 589-595, XP002417690, ISSN: 0264-6021

D4: US 2005/004009 A1 (TURKSON JAMES [US] ET AL) 6 de enero de 2005 (2005.01.06)

D5: US 6 124 264 A (CARPINO PHILIP A [US] ET AL) 26 de septiembre de 2000 (2000.09.23)

D6: WO 03/08070 A (LILLY CO ELI [US]; EVERS BRITTA [DE]; RUETHER GERD [DE]: MARTIN DE LA) 23 de octubre de 2003 (2003.10.23)

D7: US 6 639 076 B1 (HAUSER KENNETH LEE [US] ET AL) 28 de octubre de2003 (2003.10.28)

D8: ULLMAN BRETT R ET AL: "Structure-activity relationships within a series of caspase inhibitors: effects of leaving group modifications" BIOORGANIC & MEDICINAL LETTERS" 20 OCT 2003, vol 13, Nº 20, 20 de octubre de 2003 (2003.10.20), pp. 3623-3626, XP002487258, ISSN: 0960-894X

D9: WO 2006/083424 A (NEW YORK THE TRUSTEES OF COLUM [US]; MANN JOSEPH JOHN [US] KUMAR J S) 10 de agosto de 2006 (2006.08.10)

D10: JALILIAN A R ET AL: "A new method for one-step, no-carrier-added synthesis of cholesteryl 4-^18F]-fluorobenzoate ([18F]-CFB), a radio tracer used in detection of adrenal malignancies" JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES: A PUBLICATION OF THE CANADIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES, SOCIETÉ CANADIENNE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, 2000 JAN-APR, vol. 3, Nº ,1 April 2000 (2000.04), pp. 118-124, XP 002428188, ISSN: 1482-1826

D11: TIAN HAIBIN ET AL: "Synthesis of F-18-labeled cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor as a potential PET imaging agent" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, Nº 7, June 2006 (2006.06), pp. 583-593, XP 002487436, ISSN: 0362-4803

D12: ERMERT ET AL: "No-carrier-added 18F labeling of arylalkylamines with norephedrine and metaraminol as esemples" BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUM, JUELICH, FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH, ZENTRALBIBLIOTHEK, JUELICH, DE, vol. Juel-3499, 1 de enero de 1998 (1998.01.01), pp. 20-24, XP002487437, ISSN: 0944-2952

D13: WO 03/002157 a (AMERSHAM plc [GB]; IMAGING RES SOLUTIONS LTD [GB]; LUTHRA SAJINDER KAU) 9 de enero de 2003 (2003.01.09)

D14: US 5 084 555 A (COY DAVID H [US] ET AL) 28 de enero de 1992 (1992.01.22)

D15: US 5 726 578 A (COY DAVID H [US] ET AL) 3 de marzo de 1998 (19982.03.03)

D16: EP 0 309 297 A (UNIV TULANE [US]) 29 de marzo de 1989 (1989.03.29)

D17: WO 92/09626 A (UNIV TULANE [US]) 11 de junio de 1992 (1992.06.11)

D18: WO 91/02476 A (BIOMEASURE INC [US]; UNIV TULANE [US]) 7 de marzo de 1991 (1991.03.07)

626

Con respecto al ítem III

1. La reivindicación 1 se refiere a un compuesto y su prodroga. Pero la expresión "prodroga" describe un resultado a ser obtenido mas no define el objeto en términos de características técnicas. No se conoce un método de ensayo que permita verificar sin excesivo esfuerzo si un compuesto es abarcado o no por la reivindicación. En consecuencia, se impone un severo y excesivo esfuerzo en este deseo para establecer el alcance del derecho exclusivo y, en consecuencia, contraría los requisitos del artículo PCT 6.

2. Además, un compuesto que es peptidomimético comprende virtualmente cualquier compuesto químico cuya definición existe como no unívoca en el estado de la técnica. En consecuencia, las reivindicaciones dirigidas a "peptidomiméticos" no están claras en el sentido del artículo PCT 6.

3. La fase inicial de la búsqueda revela una cantidad muy grande de documentos relevantes destinados a establecer la novedad. Se rescataron tantos documentos que es imposible determinar qué partes de la reivindicación 1 puede decirse que definen el objeto cuya protección se busca legítimamente (Artículo PCT 6).

4. El incumplimiento de las previsiones sustantivas es tan extenso que la búsqueda se llevó a cabo tomando en consideración el incumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda (PCT Guidelines, 9.19 y 9.24).

   La extensión de la búsqueda fue limitada, en consecuencia, a los ejemplos definidos claramente en la descripción y a una generalización de su fórmula estructural, esto es, compuestos acordes con la reivindicación 10 que comprenden al menos un dipéptido.

5. El informe escrito se basa únicamente en objetos investigados y no se emite un informe con respecto a objetos no cubiertos por el informe de búsqueda (Regla PCT 66.1(e)).

Con respecto al ítem IV

1. Existen al menos 5 invenciones cubiertas por las reivindicaciones, como se indica abajo:

   Grupo 1: reivindicaciones: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 23-26, 34 (todas completas)
   Compuestos y métodos en los cuales U es un péptido o peptidomimético

   Grupo 2: reivindicaciones: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 30 (completa)
   Compuestos y métodos en los cuales U es una molécula pequeña

   Grupo 3: reivindicaciones: 1-22, 27-29, 35-45 (todas en parte) y 31 (completa)
   Compuestos y métodos en los cuales U es un oligonucleótido

   Grupo 4: reivindicaciones: 46-48 (todas completas)
   Compuestos y métodos que comprenden la fórmula V

   Grupo 5: reivindicación: 49 (completa)
   Péptidos acordes con la reivindicación 49

2. Los problemas resueltos por esta invención pueden ser considerados como:

   Grupos 1-3: fluoración en un paso
   Grupo 4: grupo prostético para trialquilanilinas
   Grupo 5: análogos de la bombesina

3. Las soluciones provistas por l invención son:

   Grupos 1-3: trialquilanilinas como las expuestas en las reivindicaciones, procedimientos y productos de fluoración
   Grupo 4: derivados de trianilinas
   Grupo 5: péptidos como los expuestos en la reivindicación.

4. La característica técnica que vincula los grupos 1-4 y el grupo 5 puede ser vista en "compuestos orgánicos". Sin embargo, esto no puede ser considerado como una característica técnica especial en el sentido de la regla PCT 13.2,

5. Además, la característica técnica común a los grupos 1-3 y el grupo 4 puede ser vista en compuestos que comprenden trialquilanilinas sustituidas con un grupo expulsor de electrones (EWG). Tales anilinas ya son conocidas en el estado de la técnica (ver, por ejemplo, D1, compuesto7; D2, compuesto 39), y por ello no pueden ser consideradas representantes de una característica técnica especial en el sentido de la regla PCT 13.2.

6. Adicionalmente, la característica técnica común en los grupos 1-3 son compuestos que comprenden grupos trialquilanilina (comprendiendo un EWG) y un grupo destinatario. Tales compuestos ya son conocidos en el estado de la técnica (por ejemplo, D1, compuestos 7, 4; D2, compuesto 39), y por ello no pueden ser consideradas representantes de una característica técnica especial en el sentido de la regla PCT 13.2.

7. Por lo tanto, los grupos 1-5 no comparten una característica técnica especial en el sentido de la regla PCT 13.2.

8. Los grupos 1-3, el grupo 4 y el grupo 5 abordan diferentes problemas y proveen diferentes soluciones. Por lo tanto, no se puede reconocer un concepto común o siquiera un concepto inventivo común en el sentido de la regla PCT 13.1.

9. Además el concepto común de los grupos 1-3 es la fluoración nucleofílica en un solo paso de trialquilanilinas activadas que comprenden un grupo destinatario. Sin embargo, la fluoración nucleofílica en un solo paso de trialquilanilinas activadas que comprenden un grupo destinatario es conocida en el estado de la técnica (por ejemplo, D1, compuestos 7, 4; D2, compuesto 39, página 32, renglones 14-19, página 56, último renglón – página 57, renglón 2). Por lo tanto, la fluoración en un solo paso no puede ser considerada un concepto inventivo individual en el sentido de la regla PCT 13.1.

10. Por lo tanto, los grupos 1-5 no comparten un concepto inventivo individual en el sentido de la regla PCT 13.1.

11. Debido a que los grupos 1-5 no comparten una característica técnica común ni un concepto inventivo individual, la invención carece de unidad en el sentido de la regla PCT 13.1.

12. Debido a que el solicitante ha pagado tasas por las invenciones 1 y 5, este informe se desarrolla basado sobre el primero y el quinto grupo de invenciones, esto es, las reivindicaciones 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 23-26, 34 (todas completas); y la reivindicación 49 (completa).

Con respecto al ítem V

Grupo 1 (reivindicaciones 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas en parte) y 23-26, 34 (todas completas))

Artículo PCT 33(2) – Actividad inventiva

1. El objeto de la reivindicación 1 no es novedoso.

Los documentos D1-D8 dan a conocer compuestos que responden a la fórmula A (ver D1, compuestos 4. 5, 7; D2, compuestos 39, 117, 132; D3, página 592, columna izquierda, primer párrafo; D4, compuesto ISS 375; D5, ejemplo 131; D6, página 23, últimos 5 compuestos, y páginas 66-71; D7, ejemplos 21, 22, preparaciones 43-46; D8, compuestos 44, 45).

2. Las reivindicaciones 2-9, 11-17, 19, 21-24 no proporcionan ninguna característica que infiera alguna novedad (Artículo PCT 33(2)).

3. La síntesis y el uso medicinal expuestos en las reivindicaciones 33-45 están anticipados en los documentos mencionados.

Artículo PCT 33 – Actividad inventiva

4. Incluso si fuera novedoso, el objeto de la reivindicación 1 no sería inventivo en el sentido del artículo PCT 33(3):

El problema a resolver sería considerado la provisión de reacciones de fluoración.

A la luz del estado de la técnica (D1, D2, D9-D11; fluoración en un solo paso), el problema a resolver puede ser la provisión una reacción de fluoración en condiciones moderadas.

El problema se resuelve mediante un intercambio nucleofílico de un grupo trialquilamina por un fluoruro en un fenileno sustituido por EWG.

Sin embargo, el uso de EWG en la sustitución nucleofílica incrementada ya es conocido por el experto en la materia (ver, por ejemplo, D2, página 52, renglones 14-19; D12, página 22, último párrafo).

Además, el objeto de la reivindicación 1 no es inventivo a la luz de D13 y D2 o D12: el documento D13 anticipa la fluoración en un solo paso de péptidos (D13, página 2, renglones 21, 24-27). El objeto de la reivindicación 1 difiere de ella en que el grupo saliente no es un soporte sólido y el derivado de anilina es activado mediante EWG. Sería obvio para el experto el uso de un EWG (ver D2 o D12) en combinación con un con un derivado de trialquilanilina para proveer una solución de proceso de fluoración en un solo paso.

5. Los compuestos expuestos en la reivindicación 1 son por lo tanto obvios para el experto y no inventivos en el sentido del artículo PCT 33(3).

6. Las reivindicaciones 2-34 no proveen ninguna característica que pueda ser considerada proveedora de un efecto inventivo.

El uso de ^{18}F en PET es obvio. La elección del vínculo o espaciador (reivindicaciones 3-5, 18-24) parece ser arbitraria y sería seleccionada por el experto de acuerdo con sus necesidades. La selección de EWG's (reivindicaciones 6-10) no provee ningún efecto inesperado y es obvia para el experto, en particular, a la luz de D12, tabla 1.4.1. El uso de trilmetilamonio como grupo saliente y de trilato o TFA como contraión (reivindicaciones 11-17) es obvio en los documentos mencionados (por ejemplo, D12, página 22, primer párrafo). El uso de péptidos como grupo destinatario (reivindicaciones 22-29) ya es conocido en el estado de la técnica. Los grupos destinatarios específicos expuestos en las reivindicaciones 32-34 parecen no proveer ningún efecto inesperado a la luz de D14-D16.

7. Los métodos para la preparación de los compuestos reivindicados y su uso en medicina son obvios para el experto.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 35-45 no es inventivo en el sentido del artículo PCT 33(3).

Artículo PCT 33(4) – Aplicabilidad industrial

8. La solicitud cumple los requisitos del artículo 33(4), debido a que su objeto puedeser utilizado en la industria.

Grupo 5 (Reivindicación 49)

Artículo PCT 33(2) – Actividad inventiva

9. El objeto de la reivindicación 49 es novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2):

Se considera que el documento D17 o D18 representa el estado de la técnica más cercano y da a conocer análogos de bombesina que comprenden aminoácidos reducidos o aminoácidos no proteinogénicos tales como β-leucina o estatina (D17, péptidos Nº 1-40; D18, tabla1, BIM-26120, BIM-26182).

El objeto de la reivindicación 49 de estos péptidos en que la secuencia N-terminal es QWAV, careciente de un aminoácido N-terminal, y la parte C-terminal comprende otras modificaciones.

Artículo PCT 33(3) – Actividad inventiva

10. El objeto de la reivindicación 49 es considerado inventivo en el sentido del artículo PCT 33(3):

Los péptidos que poseen una secuencia específica como la reclamada no están revelados ni son obvios en el estado de la técnica. Además, los péptidos (vinculados a un grupo benzoilo) son sustratos para el receptor 2 de bombesina humana.

Artículo PCT 33(4) – Aplicabilidad industrial

11. La solicitud cumple los requisitos del artículo 33(4), debido a que su objeto puede ser utilizado en la industria.

Con respecto al ítem VIII

El objeto de la reivindicación 49 no está claro porque el grupo FA02010 no está definido en la solicitud.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
53436AWO		

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP2007/008042	07.09.2007	08.09.2006

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

INV. A61K51/08

Applicant

Bayer Schering Pharma AG

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 13 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
2008-05-08	26.01.2009

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Schleifenbaum, A Telephone No. +31 70 340-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2007/008042

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages	
1-188	as originally filed
Sequence listings, Pages	
1-63	as originally filed
Claims, Numbers	
1-49	as originally filed
Drawings, Sheets	
1/23-23/23	as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

632

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2007/008042

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-22, 27-29, 32, 33, 35-37, 39-45 (all in part) and 30, 31, 38, 46-48 (all completely).

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 38 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 30, 31, 46-48 (all completely).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ restricted the claims.

   ☒ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.

   ☐ neither restricted the claims nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is:

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 23-26, 34, 49 (all completely).

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	10,18,20,25-29,32, 49
	No:	Claims	1-9,11-17,19,21-24,33-45
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	49
	No:	Claims	1-29,32-45
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-29,32-45,49
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

   see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/EP2007/008042

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/EP2007/008042

Reference is made to the following documents:

D1: OYA S ET AL: "New PET imaging for the serotonin transporter: (18)ACF (2-((2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio) -N,N-dimethyl-benzenmethanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 45, no. 21, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 4716-4723, XP002966178 ISSN: 0022-2623

D2: WO 02/44144 A (MULHOLLAND G KEITH [US]; DONNELL MARTIN J O [US]; CHIN FREDERICK CHIN) 6 June 2002 (2002-06-06)

D3: SUTTON D A ET AL: "Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniobenzene iodide, a protein-solubilizing reagent" BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON, vol. 130, no. 2, 1 November 1972 (1972-11-01), pages 589-595, XP002417690 ISSN: 0264-6021

D4: US 2005/004009 A1 (TURKSON JAMES [US] ET AL) 6 January 2005 (2005-01-06)

D5: US-A-6 124 264 (CARPINO PHILIP A [US] ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26)

D6: WO 03/087070 A (LILLY CO ELI [US]; EVERS BRITTA [DE]; RUEHTER GERD [DE]; MARTIN DE LA) 23 October 2003 (2003-10-23)

D7: US-B1-6 639 076 (HAUSER KENNETH LEE [US] ET AL) 28 October 2003 (2003-10-28)

D8: ULLMAN BRETT R ET AL: "Structure-activity relationships within a series of caspase inhibitors: effect of leaving group modifications." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 20 OCT 2003, vol. 13, no. 20, 20 October 2003 (2003-10-20), pages 3623-3626, XP002487528 ISSN: 0960-894X

D9: WO 2006/083424 A (NEW YORK THE TRUSTEES OF COLUM [US]; MANN JOSEPH JOHN [US]; KUMAR J S) 10 August 2006 (2006-08-10)

D10: JALILIAN A R ET AL: "A new method for one-step, no-carrier-added synthesis of cholesteryl 4-[18F]-fluorobenzoate ([18F]-CFB), a radiotracer used in detection of adrenal malignancies." JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES : A PUBLICATION OF THE CANADIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES, SOCIÉTÉ CANADIENNE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES 2000 JAN-APR, vol. 3, no. 1, April

2000 (2000-04), pages 118-124, XP002428188 ISSN: 1482-1826

D11: TIAN HAIBIN ET AL: "Synthesis of F-18-labeled cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor as a potential PET imaging agent" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, no. 7, June 2006 (2006-06), pages 583-593, XP002487436 ISSN: 0362-4803

D12: ERMERT ET AL: "No-carrier-added 18F-labeling of arylalkylamines with norephedrine and metaraminol as examples" BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUMS. JUELICH, FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH, ZENTRALBIBLIOTHEK, JUELICH, DE, vol. Juel-3499, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 20-24, XP002487437 ISSN: 0944-2952

D13: WO 03/002157 A (AMERSHAM PLC [GB]; IMAGING RES SOLUTIONS LTD [GB]; LUTHRA SAJINDER KAU) 9 January 2003 (2003-01-09)

D14: US-A-5 084 555 (COY DAVID H [US] ET AL) 28 January 1992 (1992-01-28)

D15: US-A-5 723 578 (COY DAVID H [US] ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03)

D16: EP-A-0 309 297 (UNIV TULANE [US]) 29 March 1989 (1989-03-29)

D17: WO 92/09626 A (UNIV TULANE [US]) 11 June 1992 (1992-06-11)

D18: WO 91/02746 A (BIOMEASURE INC [US]; UNIV TULANE [US]) 7 March 1991 (1991-03-07)

Re Item III

1. Claim 1 refers to a compound and its prodrugs. However, the term "prodrug" describes a result to be achieved but does not define the subject-matter in terms of technical features. No test method is known which allows to verify without undue burden if a compound is embraced by the claim or not. Consequently it would impose a sever and undue burden on those whishing to ascertain the scope of the exclusive right and therefore, is contrary to the requirements of Article 6 PCT.

2. Further, a compound being a peptidomimetic comprises virtually any chemical compound as no unequivocal definition exists in the art. Therefore, claims directed to "peptidomimetics" are unclear in the sense of Article 6 PCT.

3. The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine

which parts of the claim 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

4. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines, 9.19 and 9.24).

The extent of the search was consequently limited to the clearly defined examples in the description and a generalisation of their structural formulae, that is compounds according claim 10 comprising at least a dipeptide.

5. The written opinion is based only on searched subject-matter and no opinion will be given in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).

Re Item IV

1. There are at least 5 inventions covered by the claims as indicated below:

Group 1: claims 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 23-26, 34 (all completely).
Compounds and methods wherein U is a peptide or peptidomimetic.
Group 2: claims 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 30 (completely)
Compounds and methods wherein U is a small molecule.
Group 3: claims 1-22, 27-29, 35-45 (all in part) and 31 (completely)
Compounds and methods wherein U is a oligonucleotide.
Group 4: claims 46-48 (all completely)
Compounds and methods comprising formula V.
Group 5: claim 49 (completely)
Peptides according claim 49.

2. The problems solved by these inventions may be regarded to be:
Groups 1-3: Single step fluorination.
Group 4: Prosthetic group for trialkylanilines.
Group 5: Bombesin analogues.

3. The solutions provided by the inventions are:

Groups 1-3: Trialkylanilines as set forth in the claims, methods and products of fluorination.

Group 4: Trialkylaniline derivatives.

Group 5: Peptides as set forth in the claim.

4. The linking technical feature of the groups 1-4 and group 5 may be seen in "organic compounds". However, this cannot be regarded to be a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT.

5. Further, the technical feature common to the groups 1-3 and group 4 may be seen in compounds comprising trialkylanilines substituted with an electron withdrawing group (EWG). Such anilines are well known in the art (e.g. D1, compound 7; D2, compound 39) and therefore cannot be regarded to represent a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT.

6. In addition, the common technical feature of groups 1-3 are compounds comprising trialkylaniline moieties (comprising an EWG) and a targeting moiety. Such compounds are well known in the art (e.g. D1, compounds 7, 4; D2, compound 39) and therefore cannot be regarded to represent a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT.

7. Therefore, the groups 1-5 do not share a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT.

8. The groups 1-3 and group 4 and group 5 address different problems and provide different solution. Therefore, no common concept or even common inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT can be recognized.

9. Further, the common concept of groups 1-3 is single step nucleophilic fluorination of activated trialkylanilines comprising a targeting moiety. However, the single step nucleophilic fluorination of trialkylanilines comprising a targeting moiety is known in the art (e.g. D1, compounds 7, 4; D2, compound 39, page 52, lines 14-19, page 56, last line - page 57, line 2). Therefore, single step fluorination cannot be regarded to be a single

inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT.

10. Therefore, the groups 1-5 do not share a single inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT.

11. Since groups 1-5 do neither share a common technical feature nor a single inventive concept, the application lacks unity in the sense of Rule 13.1 PCT.

12. Since the applicant payed fees for inventions 1 and 5, this report is drawn up on base of the first and fifth group of invention, that is claims 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 23-26, 34 (all completely); and claim 49 (completely).

Re Item V

Group 1 (claims 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 23-26, 34 (all completely))

Article 33(2) PCT - Novelty

1. The subject matter of claim 1 is not novel.

Documents D1-D8 disclose compounds according formula A (see D1, compounds 4, 5, 7; D2, compounds 39, 117, 132; D3, page 592, left column, 1st paragraph, D4, compound ISS 375; D5, example 131; D6, page 23, last 5 compounds and pages 66, 71; D7, examples 21, 22, preparations 43-46; D8, compounds 44, 45).

2. Claims 2-9, 11-17, 19, 21-24 do not provide any novelty inferring features (Article 33(2) PCT).

3. Synthesis and medicinal uses as set forth in claims 33-45 are anticipated from the cited documents.

Article 33 PCT - Inventive Step

4. Even if rendered novel, the subject matter of claim 1 would not be inventive in the sense of Article 33(3) PCT:

The problem to be solved would be regarded to be the provision of fluorination

reactions.

In the light of the prior art (D1, D2, D9-D11; single step fluorination) the problem to be solved may be regarded to provide a fluorination reaction under mild conditions.

The problem is solved by a nucleophilic exchange of a trialkylamine group by a fluoride on an EWG-substituted phenylene.

However, the use of EWG for increased nucleophilic substitution is well known to the skilled person (see e.g. D2, page 52, lines 14-19; D12, page 22, last paragraph).

Further, the subject matter of claim 1 is not inventive in the light of D13 and D2 or D12: document D13 anticipates the single step fluorination of peptides (D13, page 2, lines 21, 24-27). The subject matter of claim 1 differs therefrom in that the leaving group is not a solid support and the aniline derivative is activated by an EWG. It would be obvious to the skilled person to use an EWG (see D2 or D12) in combination with a trialkylaniline derivative to provide a single step fluorination solution phase process.

5. Compounds as set forth in claim 1 are therefore obvious for the skilled person and not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

6. Claims 2-34 do not provide any features which could be regarded to provide an inventive effect.

The use of ^{18}F for PET is obvious. The choice of the linker or spacer (claims 3-5, 18-21) appears to be arbitrary and would be selected by the skilled person according to his needs. The selection of EWGs (claims 6-10) does not provide any unexpected effect and would be obvious to the skilled person, in particular in the light of D12, Table 1.4.1. The use of trimethylammonium as leaving group and triflate or TFA as counterion (claims 11-17) is obvious from the cited documents (e.g. D12, page 22, 1st paragraph). The use of peptides as targeting groups (claims 22-29) is well known in the art. The specific targeting groups as set forth in claims 32-34 appear not to

provide any unexpected effect in the light of D14-D16.

7. Methods for the preparation of claimed compounds and their use in medicine are obvious to the skilled person.

The subject matter of claims 35-45 is therefore not inventive in the sense of Article 33(3) PCT.

Article 33(4) PCT - Industrial Applicability

8. The application meets the requirements of Article 33(4) since its subject-matter can be used in industry.

Group 5 (Claim 49)

Article 33(2) PCT - Novelty

9. The subject matter of claim 49 is novel in the sense of Article 33(2) PCT:

Document D17 or D18 may be regarded to represent the closest prior art and disclose bombesin analogs comprising reduced amino acids or non-proteinogenic amino acids like beta-leucine or statine (D17, peptide No. 1-40; D18, Table 1, BIM-26120, BIM-26182).

The subject matter of claim 49 differs from these peptides in that the N-terminal sequence is QWAV lacking an additional N-terminal amino acid and the C-terminal part comprises further modifications.

Article 33(3) PCT - Inventive Step

10. The subject matter of claim 49 is regarded to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT:

The peptides having a specific sequence as claimed are neither disclosed nor obvious from the prior art. Further, the peptides (linked to a benzoyl moiety) are substrates for the human bombesin 2 receptor.

Article 33(4) PCT - Industrial Applicability

11. The application meets the requirements of Article 33(4) since its subject-matter can be used in industry.

Re Item VIII.

The subject matter of claim 49 is unclear since the moiety FA02010 is not defined in the application.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. A61K51/08 C07K7/06 A61K51/04 C07C255/58

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

A61K C07K C07C

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

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

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría°	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	*OYA S ET AL: "New PET Imaging for the serotonin transporter: 18(ACF)(2-((2-amino-4-chloro-5-fluorofenyl)thio)-N,N-dimethyl-benzenmathanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON vol 45, nº 21, 1 de enero de 2002 (2002.01.01), pp. 4716-4723, XP002966178 ISSN: 0022-2623 compuestos 4, 5, 7*	*1.2. 11-18 21, 35-45*

———

———////———

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

° Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
17 de septiembre de 2008	*29/09/2008*
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *Schleifenbaum, A*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X Y	WO 02/44144 A (MULHOLLAND G KEITH [US]; DONNELL MARTIN J O [US]; CHIN FREDERICK CHIN) 6 de junio de 2002 (2002.06.06) compuestos 39, 117, 132; pp. 52, renglones 14-19, pp. 56, último renglón – pp. 57, renglón 2	1, 2, 11-18 21, 35-45 3-10, 19, 20, 22-29, 32-34
X	SUTTON D A ET AL: "Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniobenzene iodide, a protein-solubilizing reagent" BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON vol 130, Nº 2, 1 de noviembre de 1972 (1972.11.01), pp. 589-595 XP002417690 ISSN: 0264-6021 p. 592, columna izquierda, párrafo 1	1-5, 11-24 27-29, 35-45
X	US 2005/004009 A1 (TURKSON JAMES [US] ET AL) 6 de enero de 2005 (2005.01.06) compuesto ISS375	1-5, 18-21, 37, 39-41, 43-44
X	US 6 124 264 A (CARPINO PHILIP A [US] ET AL) 26 de septiembre de 2000 (2000.09.23) ejemplo 131	1, 2, 6-10, 18, 21, 37, 39-41, 43-44
X	WO 03/08070 A (LILLY CO ELI [US]; EVERS BRITTA [DE]; RUETHER GERD [DE]: MARTIN DE LA) 23 de octubre de 2003 (2003.10.23) p. 23, últimos 5 compuestos; compuestos en pp. 66 y 71	1-10, 18-21, 37, 39-41, 43-44
X	US 6 639 076 B1 (HAUSER KENNETH LEE [US] ET AL) 28 de octubre de2003 (2003.10.28) ejemplos 21, 22; preparaciones 43-46	1, 2, 6-10, 18, 21, 22, 27-29, 37, 39-41, 43-44

———////———

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

C. (continuación) **ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría°	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	ULLMAN BRETT R ET AL: "Structure-activity relationships within a series of caspase inhibitors: effects of leaving group modifications" BIOORGANIC & MEDICINAL LETTERS" 20 OCT 2003 vol 13, Nº 20, 20 de octubre de 2003 (2003.10.20), pp. 3623-3626 XP002487258 ISSN: 0960-894X compuestos 44, 45	1, 2, 6-10, 18-22, 27-29, 37, 39-41, 43-44
Y	WO 2006/083424 A (NEW YORK THE TRUSTEES OF COLUM [US]; MANN JOSEPH JOHN [US] KUMAR J S) 10 de agosto de 2006 (2006.08.10) ejemlpos 4, 5	1-29, 32-45
Y	JALILIAN A R ET AL: "A new method for one-step, no-carrier-added synthesis of cholesteryl 4-^18F]-fluorobenzoate ([18F]-CFB), a radio tracer used in detection of adrenal malignancies" JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES: A PUBLICATION OF THE CANADIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES, SOCIETÉ CANADIENNE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES 2000 JAN-APR, vol. 3, Nº ,1 April 2000 (2000.04), pp. 118-124 XP 002428188 ISSN: 1482-1826 esquema, paso d)	1-29, 32-45
Y	TIAN HAIBIN ET AL: "Synthesis of F-18-labeled cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor as a potential PET imaging agent" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, Nº 7, June 2006 (2006.06), pp. 583-593 XP 002487436 ISSN: 0362-4803 esquema 1	1-29, 32-45
Y	ERMERT ET AL: "No-carrier-added 18F labeling of arylalkylamines with norephedrine and metaraminol as esemples" BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUM, JUELICH, FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH, ZENTRALBIBLIOTHEK, JUELICH, DE, vol. Juel-3499 1 de enero de 1998 (1998.01.01), pp. 20-24, XP002487437 ISSN: 0944-2952 todo el documento	1-29, 32-45

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

6/6

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
Y	WO 03/002157 a (AMERSHAM plc [GB]; IMAGING RES SOLUTIONS LTD [GB]; LUTHRA SAJINDER KAU) 9 de enero de 2003 (2003.01.09) todo el documento	1-29, 32-45
Y	US 5 084 555 A (COY DAVID H [US] ET AL) 28 de enero de 1992 (1992.01.22) todo el documento	25-26, 32-34
Y	US 5 726 578 A (COY DAVID H [US] ET AL) 3 de marzo de 1998 (19982.03.03) todo el documento	25-26, 32-34
Y	EP 0 309 297 A (UNIV TULANE [US]) 29 de marzo de 1989 (1989.03.29) todo el documento	25-26, 32-34
A	WO 92/09626 A (UNIV TULANE [US]) 11 de junio de 1992 (1992.06.11)	49
A	WO 91/02476 A (BIOMEASURE INC [US]; UNIV TULANE [US]) 7 de marzo de 1991 (1991.03.07)	49

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

A pesar de que la reivindicación 38 está referida a un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

ver hoja adicional

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.

3. ☒ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando correspondía, el pago de la tasa de protesta

☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante pero la tasa de protesta solicitada no fue pagada en el plazo especificado en la intimación

☒ El pago de las tasas de búsqueda adicionales no fue acompañado por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/ *210*

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas parcialmente) y 23-26, 34 (todas completas)

   Compuestos y métodos en los cuales U es un péptido o peptidomimético

   ———

2. reivindicaciones: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (todas parcialmente) y 30 (completa)

   Compuestos y métodos en los cuales U es una molécula pequeña

   ———

3. reivindicaciones: 1-22, 27-29, 35-45 (todas parcialmente) y 31 (completa)

   Compuestos y métodos en los cuales U es un oligonucleótido

   ———

4. reivindicaciones: 46-48 (todas completas)

   Compuestos y métodos que comprenden la fórmula V

   ———

5. reivindicación: 49 (completa)

   Péptidos acordes con la reivindicación 49

   ———

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 0244144 A	06.06.2002	AU 2872502 A	11.06.2002
US 2005004009 A1	06.01.2005	NINGUNO	
US 6124264 A	26.09.2000	AP 756 A	06.08.1999
		AP 860 A	06.08.1999
		AR 052506 A2	21.03.2007
		AT 361314 T	15.05.2007
		AU 716934 B2	09.03.2000
		AU 7585096 A	28.07.1997
		BG 64055 B1	28.11.2003
		BG 102533 A	30.09.1999
		BR 9612465 A	13.07.1999
		CA 2241725 A1	10.07.1997
		CN 1206422 A	27.01.1999
		CZ 9801995 A3	12.05.1999
		DE 69637063 T2	07.02.2008
		DK 0869968 T3	10.09.2007
		EP 0869968 A1	14.10.1998
		ES 2285715 T3	16.11.2007
		HR 960618 A2	30.04.1998
		HU 9901246 A2	30.08.1999
		WO 9724369 A1	10.07.1997
		IL 124449 A	01.06.2004
		IS 4758 A	26.05.1998
		JP 3511382 B2	29.03.1994
		JP 11501945 T	16.02.1999
		JP 2001213800 A	07.08.2001
		MA 26415 A1	20.12.2004
		NO 982991 A	26.08.1998
		NZ 322172 A	25.08.2000
		OA 10702 A	07.05.2001
		PL 327634 A1	21.12.1998
		SK 87498 A3	06.08.1999
		TR 9801233 T2	21.10.1998
		TW 432073 B	01.05.2001
		UA 66754 C2	15.06.2004
		US 6278000 B1	21.08.2001
		ZA 9610858 A	23.06.1998
WO 03087070 A	23.10.2003	AT 332307 T	15.07.2006
		AU 338767 T	15.09.2006
		AU 2003218337 A1	27.10.2003
		AU 2003220441 A1	27.10.2003
		DE 60306636 T2	05.07.2007
		DE 60308166 T2	19.07.2007
		EP 1497316 A2	19.01.2005
		EP 1497317 A2	19.01.2005
		WO 03087069 A2	23.10.2003
US 6639076 B1	28.10.2003	US 2004122234 A1	24.06.2004
WO 2006083424 A	10.08.2006	NINGUNO	
WO 03002157 A	09.01.2003	AT 387221 T	15.03.2008
		AU 2002314298 B2	07.07.2005
		BG 108497 A	31.03.2005

650

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 03002157 A		BR 0210713 A	20.07.2004
		CA 2450637 A1	09.01.2003
		CN 1520315 A	11.08.2004
		CZ 20031464 A3	15.12.2004
		EE 200400008 A	16.02.2004
		EP 1418950 A1	19.05.2004
		ES 2301653 T3	01.07.2008
		HK 1065945 A1	04.07.2008
		HU 0400253 A2	30.08.2004
		JP 2005512952 T	12.05.205
		MX PA03011743 A	01.07.2004
		NZ 530159 A	26.08.2005
		RU 2315769 C2	27.01.2008
		SK 15772003 A3	03.01.2005
		US 2004236085 A1	25.11.2004
		ZK 200309558 A	27.09.204
US 5084555 A	28.01.1992	AT 139540 T	15.07.1996
		AU 648037 B2	14.04.1994
		AU 6294090 A	03.04.1991
		CA 2064896 A1	22.02.1991
		DE 69027533 D1	25.07.1996
		DE 69027533 T2	19.12.1996
		DK 489089 T3	29.07.1996
		EP 0489089 A1	10.06.1992
		ES 2090140 T3	16.10.1996
		JP 4506664 T	19.11.1992
		NO 920678 A	06.04.1992
		WO 9102746 A1	07.03.1991
US 5723578 A	03.031998	US 6307017 B1	23.10.2001
EP 0309297 A	29.03.1989	AT 113961 T	15.11.1994
		AU 2710288 A	18.04.1979
		DE 3852086 D1	15.12.1994
		DE 3852086 T2	18.05.1995
		DK 249489 A	20.07.1989
		ES 2065336 T3	16.02.1995
		FI 892507 A	23.05.1989
		JP 2502016 T	05.07.1990
		JP 2795449 B2	10.09.1998
		NO 892060 A	21.07.1989
		WO 8902897 A1	06.04.1989
WO 9209626 A	11.06.1992	AT 120760 T	15.04.1995
		AU 657723 B2	23.03.1995
		AU 9064591 A	25.06.1992
		DA 2097192 A1	30.05.1992
		CZ 9301006 A3	16.03.1994
		DE 69108738 D1	11.05.1995
		DE 69108738 T2	17.08.1995
		DK 559756 T3	19.06.1995
		EP 0559756 A1	15.09.1993
		ES 2072137 T3	01.07.1995
		FI 932457 A	28.05.1993
		GR 3015866 T3	31.07.1995
		HU 64566 A2	28.01.1994

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008042

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 9209626 A		HU 9500466 A3	28.09.1995
		IE 914140 A1	03.06.1992
		JP 6503090 T	07.04.1994
		KR 100225679 B1	15.10.1999
		LV 5794 A2	20.02.1997
		MC 2326 A	18.01.1994
		NO 931977 A	28.05.1993
		NZ 240628 A	26.07.1994
		PL 169498 B1	31.07.1996
		PT 99667 A	30.10.1992
		RU 2115659 C1	20.07.1998
		SK 55193 A3	06.10.1993
		US 5369094 A	29.11.1994
		US 5244883 A	14.09.1993
		ZA 9109387 A	30.09.1992
WO 9102746 A	07.03.1991	AT 139540 T	15.07.1996
		AU 648037 B2	14.04.1994
		AU 6294090 A	03.04.1991
		CA 2064896 A1	22.02.1991
		DE 69027533 D1	25.07.1996
		DE 69027533 T2	19.12.1996
		DK 489089 T3	29.07.1996
		EP 0489089 A1	10.06.1992
		ES 2090140 T3	16.10.1996
		JP 4506664 T	19.1191992
		NO 920678 A	06.04.1992
		US 5084555 A	28.01.1992

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 March 2008 (13.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/028688 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 51/08 (2006.01) *A61K 51/04* (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01) *C07C 255/58* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/008042

(22) International Filing Date:
7 September 2007 (07.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
06090166.7 8 September 2006 (08.09.2006) EP
07090079.0 23 April 2007 (23.04.2007) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Bornemannstr. 6, 13357 Berlin (DE). **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE]; Leibnitzstr. 56, 10629 Berlin (DE). **BRUMBY, Thomas** [DE/DE]; Lepsiusstr. 60, 12163 Berlin (DE). **SÜLZLE, Detlef** [DE/DE]; Olafstr. 88, 13467 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE). **GRAHAM, Keith** [GB/DE]; Anklamer Strasse 18, 10115 Berlin (DE). **KARRAMKAM, Mylène** [FR/FR]; 7 lot Cassiopée, F-97122 Dupuy (FR). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstr. 308, CH-8045 Zurich (CH).

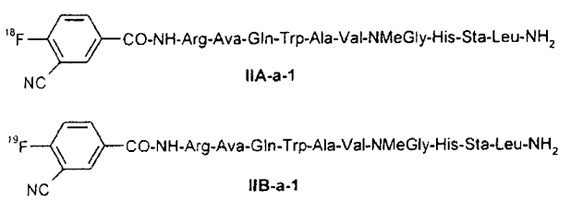
(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR 18F LABELED AGENTS

HPLC of IIA-a-1 (radiometric trace) and IIB-a-1 (UV detector) of reaction mixture with co-injection of the cold standard



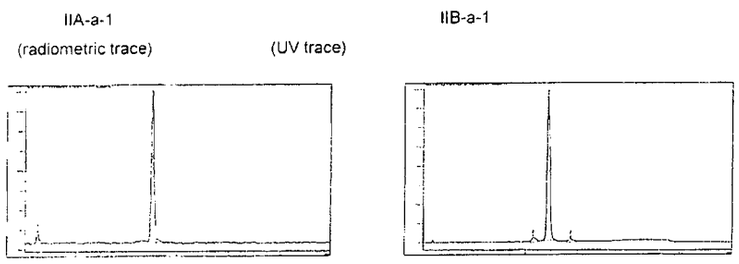


Fig. 2

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds suitable for or already radiolabeled with ^{18}F, methods of making such compounds and use of such compounds for diagnostic imaging. Such labeled compounds are characterized by Formula II, wherein the substituents G, Q, L, Y and U have the meaning as defined in the specification and claims.

WO 2008/028688 A3



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*
- *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(88) Date of publication of the international search report:
13 November 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K51/08 C07K7/06 A61K51/04 C07C255/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C07K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OYA S ET AL: "New PET imaging for the serotonin transporter: (18)ACF (2-((2-amino-4-chloro-5-fluorophenyl)thio) -N,N-dimethyl-benzenmethanamin" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, vol. 45, no. 21, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 4716-4723, XP002966178 ISSN: 0022-2623 compounds 4,5,7 ----- -/--	1,2, 11-18, 21,35-45

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 September 2008	29/09/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schleifenbaum, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 02/44144 A (MULHOLLAND G KEITH [US]; DONNELL MARTIN J O [US]; CHIN FREDERICK CHIN) 6 June 2002 (2002-06-06) compounds 39,117,132; page 52, line 14-19, page 56, last line-page 57, line 2	1,2, 11-18, 21,35-45 3-10,19, 20, 22-29, 32-34
X	SUTTON D A ET AL: "Evaluation of 1-fluoro-2-nitro-4-trimethylammoniobenzene iodide, a protein-solubilizing reagent" BIOCHEMICAL JOURNAL, THE BIOCHEMICAL SOCIETY, LONDON, vol. 130, no. 2, 1 November 1972 (1972-11-01), pages 589-595, XP002417690 ISSN: 0264-6021 page 592, left-hand column, paragraph 1	1-5, 11-24, 27-29, 35-45
X	US 2005/004009 A1 (TURKSON JAMES [US] ET AL) 6 January 2005 (2005-01-06) compound ISS375	1-5, 18-21, 37, 39-41, 43,44
X	US 6 124 264 A (CARPINO PHILIP A [US] ET AL) 26 September 2000 (2000-09-26) example 131	1,2, 6-10,18, 21,37, 39-41, 43,44
X	WO 03/087070 A (LILLY CO ELI [US]; EVERS BRITTA [DE]; RUEHTER GERD [DE]; MARTIN DE LA) 23 October 2003 (2003-10-23) page 23, last 5 compounds; compounds on pages 66 and 71	1-10, 18-21, 37, 39-41, 43,44
X	US 6 639 076 B1 (HAUSER KENNETH LEE [US] ET AL) 28 October 2003 (2003-10-28) examples 21, 22; preparations 43-46	1,2, 6-10,18, 21,22, 27-29, 37, 39-41, 43,44

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ULLMAN BRETT R ET AL: "Structure-activity relationships within a series of caspase inhibitors: effect of leaving group modifications." BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS 20 OCT 2003, vol. 13, no. 20, 20 October 2003 (2003-10-20), pages 3623-3626, XP002487528 ISSN: 0960-894X compounds 44,45	1,2, 6-10, 18-22, 27-29, 37, 39-41, 43,44
Y	WO 2006/083424 A (NEW YORK THE TRUSTEES OF COLUM [US]; MANN JOSEPH JOHN [US]; KUMAR J S) 10 August 2006 (2006-08-10) examples 4,5	1-29, 32-45
Y	JALILIAN A R ET AL: "A new method for one-step, no-carrier-added synthesis of cholesteryl 4-[18F]-fluorobenzoate ([18F]-CFB), a radiotracer used in detection of adrenal malignancies." JOURNAL OF PHARMACY & PHARMACEUTICAL SCIENCES : A PUBLICATION OF THE CANADIAN SOCIETY FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES, SOCIÉTÉ CANADIENNE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES 2000 JAN-APR, vol. 3, no. 1, April 2000 (2000-04), pages 118-124, XP002428188 ISSN: 1482-1826 Scheme, step d)	1-29, 32-45
Y	TIAN HAIBIN ET AL: "Synthesis of F-18-labeled cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor as a potential PET imaging agent" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, no. 7, June 2006 (2006-06), pages 583-593, XP002487436 ISSN: 0362-4803 Scheme 1	1-29, 32-45
Y	ERMERT ET AL: "No-carrier-added 18F-labeling of arylalkylamines with norephedrine and metaraminol as examples" BERICHTE DES FORSCHUNGSZENTRUMS. JUELICH, FORSCHUNGSZENTRUM JUELICH, ZENTRALBIBLIOTHEK, JUELICH, DE, vol. Juel-3499, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 20-24, XP002487437 ISSN: 0944-2952 the whole document	1-29, 32-45

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008042

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/002157 A (AMERSHAM PLC [GB]; IMAGING RES SOLUTIONS LTD [GB]; LUTHRA SAJINDER KAU) 9 January 2003 (2003-01-09) the whole document	1-29, 32-45
Y	US 5 084 555 A (COY DAVID H [US] ET AL) 28 January 1992 (1992-01-28) the whole document	25,26, 32-34
Y	US 5 723 578 A (COY DAVID H [US] ET AL) 3 March 1998 (1998-03-03) the whole document	25,26, 32-34
Y	EP 0 309 297 A (UNIV TULANE [US]) 29 March 1989 (1989-03-29) the whole document	25,26, 32-34
A	WO 92/09626 A (UNIV TULANE [US]) 11 June 1992 (1992-06-11)	49
A	WO 91/02746 A (BIOMEASURE INC [US]; UNIV TULANE [US]) 7 March 1991 (1991-03-07)	49

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/008042

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

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

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

Although claim 38 is directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

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

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

see additional sheet

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

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

3. [X] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 23-26, 34 (all completely).

   Compounds and methods wherein U is a peptide or peptidomimetic.

   ---

2. claims: 1-22, 27-29, 32, 33, 35-45 (all in part) and 30 (completely)

   Compounds and methods wherein U is a small molecule.

   ---

3. claims: 1-22, 27-29, 35-45 (all in part) and 31 (completely)

   Compounds and methods wherein U is a oligonucleotide.

   ---

4. claims: 46-48 (all completely)

   Compounds and methods comprising formula V.

   ---

5. claim: 49 (completely)

   Peptides according claim 49.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/008042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0244144 A	06-06-2002	AU 2872502 A	11-06-2002
US 2005004009 A1	06-01-2005	NONE	
US 6124264 A	26-09-2000	AP 756 A	06-08-1999
		AP 860 A	06-08-1999
		AR 052506 A2	21-03-2007
		AT 361314 T	15-05-2007
		AU 716934 B2	09-03-2000
		AU 7585096 A	28-07-1997
		BG 64055 B1	28-11-2003
		BG 102533 A	30-09-1999
		BR 9612465 A	13-07-1999
		CA 2241725 A1	10-07-1997
		CN 1206422 A	27-01-1999
		CZ 9801995 A3	12-05-1999
		DE 69637063 T2	07-02-2008
		DK 0869968 T3	10-09-2007
		EP 0869968 A1	14-10-1998
		ES 2285715 T3	16-11-2007
		HR 960618 A2	30-04-1998
		HU 9901246 A2	30-08-1999
		WO 9724369 A1	10-07-1997
		IL 124449 A	01-06-2004
		IS 4758 A	26-05-1998
		JP 3511382 B2	29-03-2004
		JP 11501945 T	16-02-1999
		JP 2001213800 A	07-08-2001
		MA 26415 A1	20-12-2004
		NO 982991 A	26-08-1998
		NZ 322172 A	25-08-2000
		OA 10702 A	07-05-2001
		PL 327634 A1	21-12-1998
		SK 87498 A3	06-08-1999
		TR 9801233 T2	21-10-1998
		TW 432073 B	01-05-2001
		UA 66754 C2	15-06-2004
		US 6278000 B1	21-08-2001
		ZA 9610858 A	23-06-1998
WO 03087070 A	23-10-2003	AT 332307 T	15-07-2006
		AT 338767 T	15-09-2006
		AU 2003218337 A1	27-10-2003
		AU 2003220441 A1	27-10-2003
		DE 60306636 T2	05-07-2007
		DE 60308166 T2	19-07-2007
		EP 1497316 A2	19-01-2005
		EP 1497317 A2	19-01-2005
		WO 03087069 A2	23-10-2003
US 6639076 B1	28-10-2003	US 2004122234 A1	24-06-2004
WO 2006083424 A	10-08-2006	NONE	
WO 03002157 A	09-01-2003	AT 387221 T	15-03-2008
		AU 2002314298 B2	07-07-2005
		BG 108497 A	31-03-2005
		BR 0210713 A	20-07-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/008042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03002157 A		CA	2450637 A1	09-01-2003
		CN	1520315 A	11-08-2004
		CZ	20033464 A3	15-12-2004
		EE	200400008 A	16-02-2004
		EP	1418950 A1	19-05-2004
		ES	2301653 T3	01-07-2008
		HK	1065945 A1	04-07-2008
		HU	0400253 A2	30-08-2004
		JP	2005512952 T	12-05-2005
		MX	PA03011743 A	01-07-2004
		NZ	530159 A	26-08-2005
		RU	2315769 C2	27-01-2008
		SK	15772003 A3	03-01-2005
		US	2004236085 A1	25-11-2004
		ZA	200309558 A	27-09-2004
US 5084555 A	28-01-1992	AT	139540 T	15-07-1996
		AU	648037 B2	14-04-1994
		AU	6294090 A	03-04-1991
		CA	2064896 A1	22-02-1991
		DE	69027533 D1	25-07-1996
		DE	69027533 T2	19-12-1996
		DK	489089 T3	29-07-1996
		EP	0489089 A1	10-06-1992
		ES	2090140 T3	16-10-1996
		JP	4506664 T	19-11-1992
		NO	920678 A	06-04-1992
		WO	9102746 A1	07-03-1991
US 5723578 A	03-03-1998	US	6307017 B1	23-10-2001
EP 0309297 A	29-03-1989	AT	113961 T	15-11-1994
		AU	2710288 A	18-04-1989
		DE	3852086 D1	15-12-1994
		DE	3852086 T2	18-05-1995
		DK	249489 A	20-07-1989
		ES	2065336 T3	16-02-1995
		FI	892507 A	23-05-1989
		JP	2502016 T	05-07-1990
		JP	2795449 B2	10-09-1998
		NO	892060 A	21-07-1989
		WO	8902897 A1	06-04-1989
WO 9209626 A	11-06-1992	AT	120760 T	15-04-1995
		AU	657723 B2	23-03-1995
		AU	9064591 A	25-06-1992
		CA	2097192 A1	30-05-1992
		CZ	9301006 A3	16-03-1994
		DE	69108738 D1	11-05-1995
		DE	69108738 T2	17-08-1995
		DK	559756 T3	19-06-1995
		EP	0559756 A1	15-09-1993
		ES	2072137 T3	01-07-1995
		FI	932457 A	28-05-1993
		GR	3015866 T3	31-07-1995
		HU	64566 A2	28-01-1994
		HU	9500466 A3	28-09-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/008042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
		IE	914140 A1	03-06-1992
WO 9209626	A	JP	6503090 T	07-04-1994
		KR	100225679 B1	15-10-1999
		LV	5794 A4	20-02-1997
		MC	2326 A	18-01-1994
		NO	931977 A	28-05-1993
		NZ	240628 A	26-07-1994
		PL	169498 B1	31-07-1996
		PT	99667 A	30-10-1992
		RU	2115659 C1	20-07-1998
		SK	55193 A3	06-10-1993
		US	5369094 A	29-11-1994
		US	5244883 A	14-09-1993
		ZA	9109387 A	30-09-1992
WO 9102746	A	07-03-1991 AT	139540 T	15-07-1996
		AU	648037 B2	14-04-1994
		AU	6294090 A	03-04-1991
		CA	2064896 A1	22-02-1991
		DE	69027533 D1	25-07-1996
		DE	69027533 T2	19-12-1996
		DK	489089 T3	29-07-1996
		EP	0489089 A1	10-06-1992
		ES	2090140 T3	16-10-1996
		JP	4506664 T	19-11-1992
		NO	920678 A	06-04-1992
		US	5084555 A	28-01-1992

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	09 23386
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/008042
	Fecha inicio fase nacional	08/04/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	7099

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

1. El solicitante debe aclarar si el reporte de examen preliminar internacional presenta anexos, tal como lo afirma la traducción al castellano del mismo, o si no los presenta, tal como lo afirma el examen en el idioma original.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:9 23386

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 JUN. 2009
jfernand