



Organización y
Digitalización CSA Ltda



ja →

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-34043

**SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION**

1/2

TITULO: MARCACIÓN CON FLUOR RADIOACTIVO

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 02 de Abril de 2009

99/

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034043-00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:34:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000052

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

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. ☒ 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/EP2007/008044**

Fecha **Septiembre 7, 2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/040441**

Fecha **Abril 10, 2008**

6

Título (54) **MARCACIÓN CON FLUOR RADIOACTIVO**

Clasificación Internacional (51) **C07K 1/13, C07F 7/02, A61K 51/08, A61K 51/04,
C07B 59/00 A61K 31/695**

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

EP

EP

EP

(32) Fecha

Octubre 2, 2006

Octubre 11, 2006

Marzo 12, 2007

Abril 27, 2007

(31) Número de Solicitud

06076823.1

06076869.4

07090043.6

07090079.0

9

Comprobante de pago No. **09- 25653**

Fecha **1 de Abril de 2009**

10

ANEXOS

[Handwritten signature]

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

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.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

[Empty box for drawing the characteristic figure]

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

[Handwritten signature]
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/008044

1. **Ananth SRINIVASAN,**
Leibnitzstrasse 56,
10629 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Estadounidense

2. **Lutz LEHMANN,**
Bornemannstr. 6,
13357 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

3. **Ulrike RÖHN,**
Boyenstrasse 42,
10115 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

4. **Timo STELLFELD,**
Schlangenbader Str. 84,
14197 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

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

6. **Ulrich KLAR,**
Isegrimsteig 8a,
13503 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

7. **Aileen HÖHNE,**
Engadinerweg 5,
CH-8049 Zürich
Suiza
Nacionalidad: Suiza

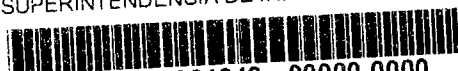
8. **Linjing MU,**
Kurzlängweg 38,
4123 Allschwill
Suiza
Nacionalidad: Suiza

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIY : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,653
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-034043- -00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:34:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91394656	01/04/2009	7,928,000.00

**** 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

SOL: CINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1783,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.963,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 16º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVUE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista. doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia. DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION

070312117346



\$20.00

12/03/2007

13:51:46

CECBA - LEY 404 GCBA
LEGALIZACION

070312054713



\$39.00

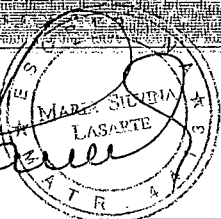
12/03/2007

13:51:54



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, 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, domiciliada
legalmente 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: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



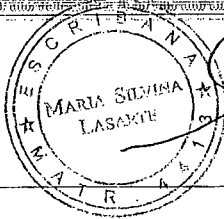
N 007422052

1 MÜLLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 respondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 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, somete: a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, 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 transcrita 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-



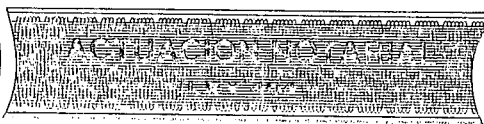
N 007422053

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- 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 comer-
cial 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 Ber-
lín, 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.- APOSTI-
LLA – (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.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
nentes 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 TRADUCTO-
RES 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 N° 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 N° 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 Autor zante.- ...- 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-



8

N 007422054

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

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

[Handwritten signature]

[Circular stamp: MARIA SILVINA LASARTE]



N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



L 007495419

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 N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

APOSTILLE

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

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

10. Firma

9. Sello / Timbre

LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



[Handwritten signature]

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/040441 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/695 (2006.01) A61K 51/08 (2006.01)
C07F 7/02 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07K 1/13 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/008044

(22) International Filing Date:

7 September 2007 (07.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06076823.1 2 October 2006 (02.10.2006) EP
06076869.4 11 October 2006 (11.10.2006) EP
07090043.6 12 March 2007 (12.03.2007) 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): **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE]; Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin (DE). **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Bornemannstr. 6, 13357 Berlin (DE). **VOIGTMANN, Ulrike** [DE/DE]; Boyenstrasse 42, 10115 Berlin (DE). **STELLFELD,**

Timo [DE/DE]; Schlangenbader Str. 84, 14197 Berlin (DE). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstr. 308, CH-8045 Zurich (CH). **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). **HÖHNE, Aileen** [CH/CH]; Engadinerweg 5, CH-8049 Zürich (CH). **MU, Linjing** [CN/CH]; Kurzlängweg 38, 4123 Allschwill (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.

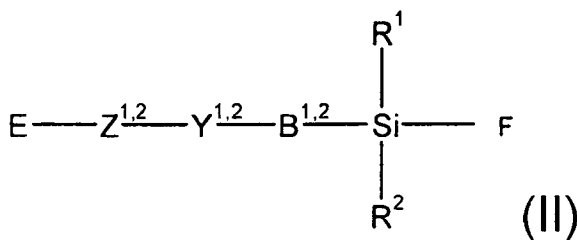
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

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

(54) Title: RADIOFLUORINATION



(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 moieties F , R^1 , R^2 , $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$ and E have the meaning as defined in the specification and claims.

WO 2008/040441 A2

12

Radiofluorination

Field of Invention:

This invention relates to novel compounds suitable for labelling with fluorine isotope, preferably ^{18}F , or which are already labelled with fluorine isotope, preferably ^{18}F , methods of preparing such compounds, compositions comprising such compounds, kits comprising such compounds or compositions and uses of such compounds, compositions or kits for diagnostic imaging, preferably positron emission tomography (PET).

Background Art:

Molecular imaging has the potential to detect disease progression or therapeutic effectiveness earlier than most conventional methods in the fields of oncology, neurology and cardiology. Of the several promising molecular imaging technologies having been developed as optical imaging and MRI, Positron Emission Tomography (PET) is of particular interest for drug development because of its high sensitivity and ability to provide quantitative and kinetic data.

Over the last few years, *in vivo* scanning using 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 metastases, 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 is used for *in vivo* imaging of disorders.

In designing an effective radiopharmaceutical tracer for use as a diagnostic agent, it is imperative that the drugs have appropriate *in vivo* targeting and pharmacokinetic properties. Fritzberg *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **1992**, 33:394, further state that radionuclide chemistry and associated linkages underscore the need to optimize attachment and labelling chemical modifications of the biomolecule carrier. 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.

13

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 to the targeted site, e.g., to the tumor.

Positron emitting isotopes include carbon, nitrogen, and oxygen. These isotopes can replace their non-radioactive counterparts in target compounds to produce tracers that function biologically and are chemically identical to the original molecules for PET imaging. On the other hand, ^{18}F is the most convenient labelling isotope due to its relatively long half life (109.6 min) which permits the preparation of diagnostic tracers and subsequent study of biochemical processes. In addition, its low β^+ energy (635 keV) is also advantageous.

PET tracers are or often include a molecule of biological interest. Biomolecules developed for use in PET have been numerous intended for specific targeting in the patient as, e.g., FDG, FLT, L-DOPA, methionine and deoxythymidine. Due to their specific use, such biomolecules are often designated as "targeting agents".

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 radiolabelled ligand in receptor expressing tissues. However, it is still under investigation which peptides can be efficiently labelled and under which conditions the labelling shall occur. It is well known that the receptor specificity of a ligand peptide may be altered during chemical reaction. Therefore an optimal peptidic construct has to be determined.

Tumors overexpress various receptor types to which peptides bound specifically. Boerman *et al.*, *Seminar in Nuclear Medicine*, **July, 2000**, 30,(3);195-208, provide a non exhaustive list of peptides binding to receptors involved in tumors, i.e., somatostatin, vasoactive intestinal peptide

M

(VIP), bombesin binding to gastrin-releasing peptide (GRP) receptor, gastrin, cholecystokinin (CCK), and calcitonin.

The linkage of the radionuclide to the biomolecule is done by various methods resulting to 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]NH₂: an *in vitro/in vivo* assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells." *Nucl. Med. Bio.*, **2003**, 30(2):101-9, 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 tumors.

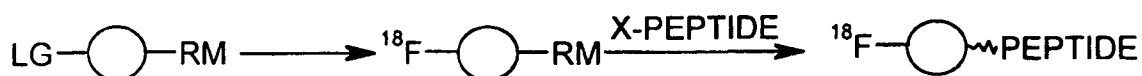
E. Garcia Garayoa *et al.*, "Chemical and biological characterization of new $\text{Re}(\text{CO})_3/^{99\text{m}}\text{Tc}[(\text{CO})_3\text{ bombesin analogues}."$ *Nucl. Med. Biol.*, **2007**:17-28, disclose a spacer between the radionuclide [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] and the bombesin wherein the spacer is - β -Ala- β -Ala- and 3,6-dioxa-8-aminooctanoic acid. E. Garcia Garayoa *et al.* conclude that the different spacer did 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 macrocyclic chelators for labelling of ^{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.

Various methods of radiofluorination have been published using different precursor or starting materials for obtaining ^{18}F -labelled 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 -labelled peptides are not prepared by direct fluorination. Hence, difficulties associated with the

preparation of ^{18}F -labeled peptides 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.



C = aliphatic, aromatic or hetero-aromatic, alicyclic

${}^{18}\text{F}-\text{C}-\text{RM}$ = 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 labelled peptide radiopharmaceuticals." *Eur. J. Nucl. Med.*, July 2001, 28(7):929-38, present a review of the recent developments in ^{18}F -labelled biologically active peptides used in PET.

Zhang Xianzhong *et al.*, " ^{18}F -labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer." *J. Nucl. Med.*, 2006, 47(3):492-501, 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 relatively metabolically unstable having for result to reduce the extent of use of the ^{18}F -FB-[Lys3]BBN for reliable imaging of tumors.

Poethko Thorsten *et al.*, "Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F -labeled RGD and octreotide analogs." *J. Nucl. Med.*, May 2004, 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 the chemoselective ligation of the ^{18}F -labeled aldehyde or ketone to the aminooxy functionalized peptide.

Poethko Thorsten et al., "First ^{18}F -labeled tracer suitable for routine clinical imaging of somatostatin receptor-expressing tumors using positron emission tomography." *Clin. Cancer Res.*, June 2004, 1, 10(11):3593-606, apply the 2-step method for the synthesis of ^{18}F -labeled carbohydrate Tyr(3)-octreotate (TOCA) analogs with optimized pharmacokinetics suitable for clinical routine somatostatin-receptor (sst) imaging.

WO 2003/080544 A1 and WO 2004/080492 A1 relate to radiofluorination methods of bioactive peptides for diagnostics imaging using the 2-step method shown above.

^{18}F -labeled compounds are gaining importance due to their availability 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 allows 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 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 .

Several approaches for incorporating ^{18}F into more complex biomolecules as, e.g., peptides are described in the following references: *European J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2001, 28:929-938; *European J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 31:1182-1206; *Bioconjugate Chem.*, 1991, 2:44-49; *Bioconjugate Chem.*, 2003, 14:1253-1259.

These methods are indirect. They demand at least a two step procedure for tracer synthesis. Therefore they are time consuming thereby reducing PET image resolution as a result of nuclear decay.

The most crucial aspect in the successful treatment of any cancer is early detection. Likewise, it is crucial to properly diagnose the tumors and metastases.

Routine application of ^{18}F -labeled peptides for quantitative *in vivo* receptor imaging of receptor-expressing tissues and quantification of receptor status using PET is limited by the lack of appropriate radiofluorination methods for routine large-scale synthesis of ^{18}F -labeled peptides. There is a clear need for radiofluorination method that can be conducted rapidly without loss of

receptor affinity by the peptide and leading to a positive imaging (with reduced background), wherein the radiotracer is stable and shows enhanced clearance properties.

In general, the preparation of silyl fluorides is well understood in the art especially in the cleavage of trialkyl silyl hydroxy protecting groups by TBAF, HF or KF which results in trialkyl silyl fluorides. (Greene *et al.*, "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Third Edition, 1999, Wiley VCH.)

S.McN.Sieburth *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 15:5781-5789, describe the conversion of silicon-oxygen bonds in peptides like ACE inhibitors to silicon fluoride bonds by using HF followed by the hydrolysis using sodium hydroxide to avoid any oligomer formation during direct hydrolysis.

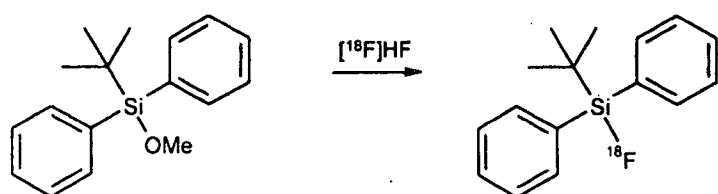
Very few publications are known which describe the preparation of silicon based ^{18}F -labelled tracers:

Rosenthal *et al.*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 36 (4):318-319, have published the first report on ^{18}F labelling of silyl derivatives. ^{18}F -Fluorotrimethylsilane was prepared by reaction of TMAF with chlorotrimethylsilane in aqueous acetonitrile. Rats which were allowed to inhale the gas showed an extensive uptake of ^{18}F in the bone, demonstrating a fast release of fluoride *in vivo*.

J.C.Walsh *et al.*, "*Application of silicon-fluoride chemistry to fluorine-18 labeling agents for biomolecules: a preliminary note*", *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **1999**, 42 Suppl.1:S1-S3; *J. Nuclear Medicine, Supp. S.*, **2000**, 41:1098, describe a PET model compound containing one ^{18}F , two phenyl groups and a tertiary butyl group attached to silicon with sufficient hydrolytic stability. Based on this model compound, the inclusion of a thio-reactive or amine-reactive group for subsequent attachment to a targeting agent was planned according to the abstract, but to our knowledge not published yet. Nevertheless, such an indirect approach needs at least two synthetic steps, labelling and binding to a targeting agent to get a useful PET probe.

Choudhry *et al.* reported in their poster abstract on a one-step F-18 labelling towards Si- ^{18}F derivatives (*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, September **2006**, Vol. 33, Supplement (EANM Athene 2006), P394, p. 306).

It turned out that diphenyl-*tert*-butyl-SiF derivatives are superior to triphenyl-Si-F, phenyl-dimethyl-Si-F and *tert*-butyl-dimethyl-SiF regarding hydrolytic stability. The title of the abstract suggests an instant labelling of biomolecules by this methods, but examples are not presented or given elsewhere.



Choudhry et al.

In the corresponding poster only methoxy was presented as leaving group regarding F-18 labelling of silicon-containing molecules. The disadvantage of methoxy is that the precursor (starting material) cannot be separated easily from the F-18 labeled molecule or targeting agent: the retention time of both are too similar to achieve a convenient purification of the desired F-18 product. It can be shown that those leaving groups presented by alkoxy, comprising more than one carbon atom, hydrogen, hydroxyl and aralkoxy are more suited to achieve a F-18 labeling and a subsequent successful separation of the desired F-18 labelled product from the precursor.

Perrin *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127:13094-13095 and WO 2005/077967 A, describe that multiple F atoms may be joined to silicon to incorporate a greater number of ^{18}F atoms into a single tracer. This enhances the density of positron emitters in the resulting product and stabilizes the silicon moiety under physiological conditions with a rate that is on par with that of ^{18}F decay. But, depending on the number of fluorine atoms incorporated, compounds of this invention may be charged or uncharged which is not predictable leading to mixtures of products.

Very recently, R.Schirmacher *et al.*, " ^{18}F -Markierung von Peptiden mithilfe eines Organosilicium-Fluoridacceptors", *Angew. Chem.*, **2006**, 118:6193-6197, have described the preparation of ^{18}F -organofluorsilanes via ^{18}F - ^{19}F isotope exchange reactions. A ^{18}F -Tyr3-octreotate derivative used for diagnosis of neuroendocrine tumors was synthesized. Nevertheless, this tracer prepared via isotope exchange reactions contains predominantly the corresponding non-radioactive ^{19}F -compound which lead to products with relatively low specific activity. The use of other leaving groups followed by an efficient separation of the non-radioactive precursor would therefore be preferred.

19

Further, M.Ushioda *et al.*, "Unique participation of unprotected internucleotidic phosphodiester residues on unexpected cleavage reaction of the Si-O Bond of the diisopropylsilandiyl group used as a linker for the solid-phase synthesis of 5'-terminal guanylated oligodeoxynucleotides", *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85:2930-45, disclose Ethoxy-di-iso-propyl-silanol derivatives of desoxynucleotides.

Recently, Coenen, "Fluorine-18 Labelling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions; PET chemistry – the driving force in molecular imaging", Springer, **2006**, in press, has published a review article describing chemical and technical aspects of ^{18}F -labeling: "[^{18}F]fluoride is obtained as an aqueous solution [...]. Due to the high charge density of the anion it is strongly hydrated ($\Delta H_{\text{hydr}} = 506 \text{ kJ/mol}$) and inactivated for nucleophilic reactions. [...] It is very easily protonated, forming hydrogen fluoride ($\text{EB} = 565 \text{ kJ/mol}$), which then makes it unavailable for further reactions. Labelling, therefore, has to take place under aprotic but polar conditions. [...] However, routinely the nucleophilic radiofluorination with appropriate precursors is performed in dipolar aprotic solvents using fluoride salts with a soft cation (Cs^+ , Rb^+) thus rendering weak – easy to separate – ion pairs and 'naked' [^{18}F]fluoride of high nucleophilicity. For further anion activation phase transfer catalysts (PTC) like tetraalkylammonium carbonates (hydrogen carbonates) [...] or mainly the aminopolyether Kryptofix® 2.2.2 in combination with potassium carbonate or oxalate [...] are optimal. [...] Since fluoride in dipolar aprotic solvents exhibits also a strong basic character and generally the reaction medium is basic (CO_3^{2-} , HCO_3^-), elimination reactions can compete with nucleophilic substitution. [...] A problem is the basicity of the reaction solution. Thus, base labile compounds such as butyrophenone neuroleptics, for example, could only be ^{18}F -labelled directly when the $[\text{K}2.2.2]_2\text{CO}_3/\text{C}_2\text{O}_4$ buffer system was used [...]."

For these reasons it would be desirable to have a method which allows the ^{18}F -radiolabelling, when acid is added; in particular the ^{18}F -radiolabeling of base-labile compounds which would profit from such a method.

Therefore it is an object of the present invention, to develop a practical and mild technique for ^{18}F labelling, of targeting agents like peptides in only one rather than two or more chemical steps in order to save time, costs and additional purification steps of radioactive compounds and to

provide radiofluorination methods for obtaining radiotracer based on receptor specific peptides for the detection of tumors.

Summary of the Invention:

In a first aspect, the present invention provides silicon substituted target compounds having general chemical Formula I, which can be labelled with ^{18}F , in a one step radiolabelling procedure. These compounds are precursors for single step radiolabeling, *i.e.*, radiofluorination.

In a second aspect, the present invention provides fluorinated silicon substituted target compounds, more preferably compounds being labelled with fluorine isotope, having general chemical Formula II, which are suitable as radiotracers.

In a third aspect, the present invention provides silicon substituted building blocks having general chemical Formula III, which are suitable for preparing compounds having general chemical Formula I.

In a fourth aspect, the present invention is related to a method for producing a compound having general chemical Formula I, as defined herein above, more preferably a method of radiofluorination of such compound, wherein a compound having general chemical formula III, as also defined herein above, is reacted with a compound having general chemical Formula IV. Such method yields a compound having general chemical Formula II.

In a fifth aspect, the present invention is directed to a method of radiolabeling, of compounds having any one of general chemical Formulae I and III with ^{18}F , under appropriate reaction conditions to yield compounds having general chemical Formula II. Such method comprises the step of reacting a compound having any one of general chemical Formulae I and III with a fluorinating agent.

In a sixth aspect, the present invention relates to a composition comprising a compound having general chemical Formula I or a compound being prepared with the method of the fifth aspect.

91

In a seventh aspect, the present invention relates to a method of imaging diseases, comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula II.

In an eighth aspect, the present invention relates to a kit comprising a vial containing a predetermined quantity of a compound having any one of general chemical Formulae I, II and III, including a compound which is prepared with the method of the fifth aspect, or a composition of the sixth aspect, along with an acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant for the manufacture of ^{18}F radiolabeled compounds. According to this aspect of the present invention, the kit comprises any of the ^{18}F radiolabeled compounds as defined hereinabove or a composition comprising the same, e.g., in powder form, and a container containing an appropriate solvent for preparing a physiologically acceptable solution of the compound or composition for administration to an animal, including a human. Further, according to this aspect of the present invention the kit comprises a compound having general chemical Formula I as disclosed above along with 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.

In a ninth aspect, the present invention is directed to a labelled compound with ^{18}F isotope, having general chemical Formula II for use as medicament, more preferably for use as diagnostic imaging agent and more preferably for use as imaging agent for positron emission tomography. In another variation of this aspect, the present invention also relates to fluorinated compounds, which are more preferably labelled with ^{19}F isotope and which have general chemical Formula II, for use in biological assays and chromatographic identification.

In a tenth aspect, the present invention relates to the use of any fluorinated compound, as defined hereinabove, or of the precursor thereof for diagnostic imaging, in particular with positron emission tomography or for the manufacture of a medicament, more preferably for the manufacture of a diagnostic imaging agent, most preferably for imaging tissue at a target site using the imaging agent.

In an eleventh aspect, the present invention relates to the use of the compounds having general chemical Formulae I or II, including compounds being prepared with the method of the fifth aspect, or of the composition of the sixth aspect or of the kit of the eighth aspect for diagnostic

72

imaging, in particular for positron emission tomography and most preferably for imaging of tumors, of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or for imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and of rheumatoid arthritis.

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, *iso*-propyl, butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, pentyl, *iso*-pentyl, *neo*-pentyl, heptyl, hexyl, decyl. Alkyl groups can also be substituted, such as by halogen atoms, hydroxyl groups, C₁-C₄-alkoxy groups or C₆-C₁₂-aryl groups (which, intern, can also be substituted, such as by 1 to 3 halogen atoms). More preferably alkyl is C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₆ alkyl or C₁-C₄ 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 C₃-C₁₀ cycloalkyl or C₅-C₈ cycloalkyl, most preferably C₆ 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 5 to 14 mon- 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 C₃-C₁₀ heterocycloalkyl, C₅-C₈ heterocycloalkyl or C₅-C₁₄ heterocycloalkyl, most preferably C₆ 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.

23

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 C₂-C₆ alkenyl and C₂-C₆ alkynyl.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "unbranched or branched lower 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 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 electrons shared in a cyclic array; and containing carbon atoms and 1, 2, 3 or 4 oxygen, nitrogen or sulfur heteroatoms. Examples of heteroaryl groups are: thienyl, benzo[b]thienyl, naphtho[2,3-b]thienyl, thianthrenyl, furyl, pyranal, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxythiaryl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizaryl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, puraryl, 4H-quinolizaryl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridaryl, quinazolaryl, cinnolaryl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, carbolaryl, phenanthridaryl, acridaryl, perimidaryl, phenanthrolaryl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazaryl, isoxazolyl, furazaryl und phenoxazinyl.

24

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, C₁-C₄ alkoxy groups or C₆-C₁₂ aryl groups (which, intern, can also be substituted, such as by 1 to 3 halogen atoms).

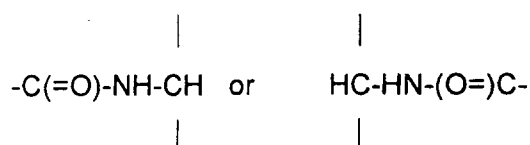
As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "fluorine isotope" (F) refers to all isotopes of the fluorine atomic element. Fluorine isotope (F) is selected from radioactive or non-radioactive isotope. The radioactive fluorine isotope is selected from ¹⁸F. The non-radioactive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

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. 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 Pharmacological Basis of Therapeutics, 8 ed, McGraw-Hill, 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 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" within the above definition. The amide bond between two adjacent amino acid residues which is obtained from such a condensation is defined as "peptide bond".

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 are 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 -homoanalogues 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 (β Hal), β -homoarginine (β Har), β -homoasparagine (β Has), β -homocysteine (β Hcy), β -homoglutamine (β Hgl), β -homohistidine (β Hhi), β -homoisoleucine (β Hil), β -homoleucine (β Hle), β -homolysine (β Hly), β -homomethionine (β Hme), β -homophenylalanine (β Hph), β -homoproline (β Hpr), β -homoserine (β Hse), β -homothreonine (β Hth), β -homotryptophane (β Htr), β -homotyrosine (β Hty) and β -homovaline (β Hva);

further non-proteinogenic amino acids, e.g., α -aminoadipic acid (Aad), β -aminoadipic acid (β Aad), α -aminobutyric acid (Abu), α -aminoisobutyric acid (Aib), β alanine (β Ala), 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), citrulline (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), pipercolic 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 ($\gamma\beta$ Dab), 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, -NH₂, or -CO₂H); 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, β -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.

24

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 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 sulphonc acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, fumaric, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic, trifluormethanesulfonic and sulfanilic acid, respectively.

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 sulphonc acids, examples of which are formic, acetic, trifluoroacetic, propionic, succinic, glycolic, gluconic, lactic, malic, fumaric, pyruvic, benzoic, anthranilic, mesylic, salicylic, phenylacetic, mandelic, embonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, benzenesulfonic, phantothenic, toluenesulfonic and sulfanilic acid.

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 oligonucleotides and their application"* by Sverre 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 2001/09390 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.

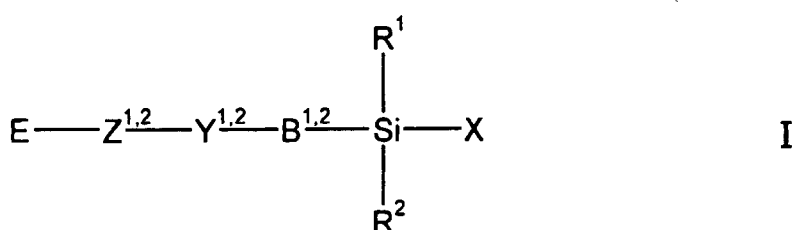
For the purpose of this invention, the term "nucleotide" refers to molecules comprising a nitrogen-containing base, a 5-carbon sugar, and one or more phosphate groups. Examples of said base comprise, but are not limited to, adenine, guanine, cytosine, uracil, and thymine. Also non-natural, substituted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

If a chiral center or another form of an isomeric center is present in a compound having general chemical Formula 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 may be 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 "halogen" refers to F, Cl, Br and I.

30

According to the **first aspect**, the present invention relates to novel compounds having general chemical Formula I:



wherein

X represents a leaving group suitable for fluorination wherein **X** is a group of atoms or a reactive moiety attached to Si that can be displaced by fluorine isotope, to provide a chemically and biologically stable bond, selected from the group comprising hydrogen and OR³,

wherein R³ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, aryl, heteroaryl or aralkyl;

R¹ and R², independently, are selected from the group comprising hydrogen, linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl;

wherein further either:

-B¹- is selected from the group comprising -[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-A-,

wherein n and m, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁴-,

wherein R⁴ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl, and

A represents alkyl, unsubstituted or substituted aryl, or unsubstituted or substituted heteroaryl, and

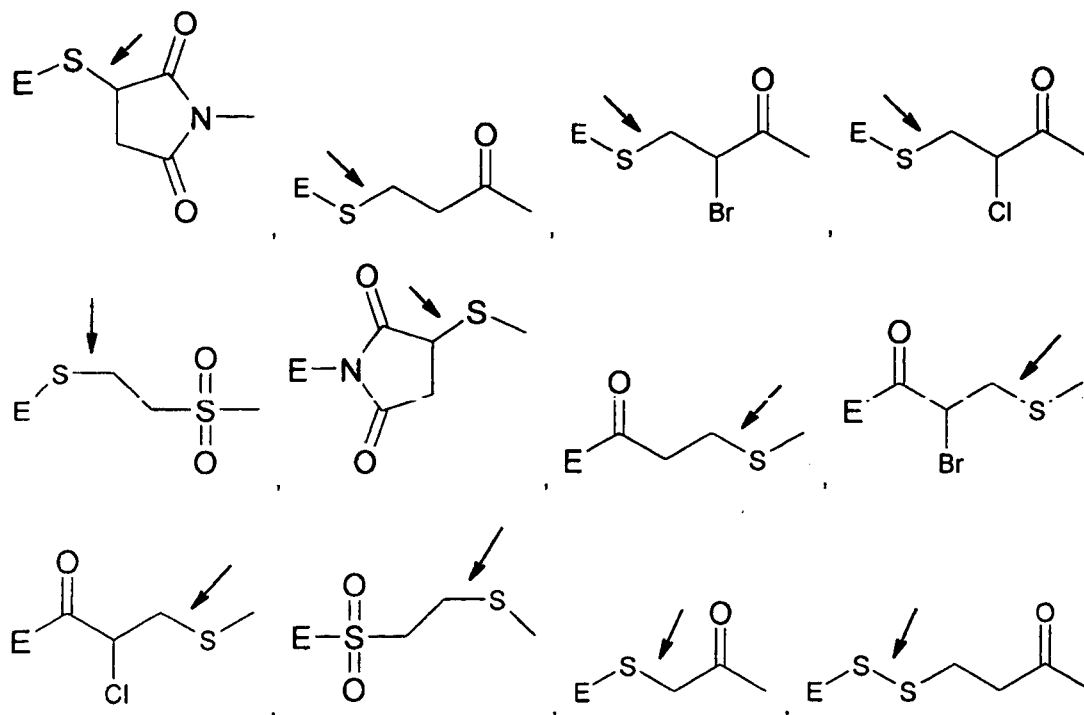
E-Z¹-Y¹- represents a moiety selected from the group comprising

EO-C(=O)-, ENR⁵-C(=O)-, EC(=O)-O-, EC(=O)-NR⁵-, ENR⁵-SO₂-, ESO₂-

NR⁵-, E-O-, E-(S)_p-, E-NR⁵-, ENR⁶C(=O)-NR⁷-,

ENR⁶-C(=O)NR⁷-, ENR⁶C(=S)-NR⁷-, ENR⁶-C(=S)NR⁷-, EO-C(=O)O-,

EOC(=O)—O-, EOC(=S)—O-, EO—C(=S)O-, wherein the long single bond explicitly shown in the Formulae herein above is the bond between Z¹ and Y¹, and



wherein the arrows shown in the Formulae herein above indicate the bond between Z¹ and Y¹,

wherein

R⁵, R⁶ and R⁷, independently, represent hydrogen, linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and

p is any integer from 1 to 3, and

wherein E-Z¹- is a targeting agent radical and E- is a biomolecule;

or

-B²- represents a C₁-C₁₀ alkyl-, unsubstituted or substituted -aryl- or unsubstituted or substituted -heteroaryl-,

-Y²- is selected from the group comprising a bond, -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-(CH₂)_d-, -S(=O)-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-, -C₁-C₆-cycloalkyl-, -alkenyl-,

32

-heterocycloalkyl-, unsubstituted or substituted -aryl-, unsubstituted or substituted -heteroaryl-, -aralkyl-, -heteroaralkyl-, -alkyloxy-, -aryloxy-, aralkoxy -NR¹³-SO₂-, -SO₂-NR¹³-, -O-C(=O)-NR¹³-, -NR¹²-C(=O)-NR¹³-, -NH-NH- or -O-NH-,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁹-,

wherein R⁹ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

p is an integer from 1 to 3,

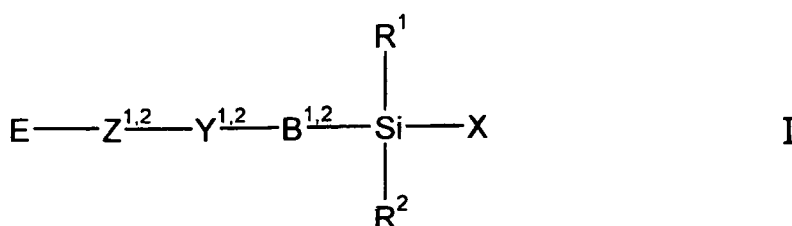
R¹⁰ and R¹², independently, are selected from the group comprising hydrogen, unsubstituted or substituted linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl and

R¹³ represents hydrogen, unsubstituted or substituted linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl and heteroaralkyl

wherein E-Z²- is a targeting agent radical, wherein E is a biomolecule and Z² represents a moiety selected from the group comprising a bond and a spacer, wherein the spacer is a natural or un-natural amino acid sequence or a non-amino acid group; Z² serves the linking of the biomolecule to the rest of the compound of the invention.

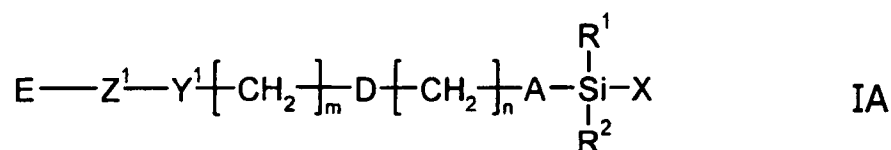
The invention further refers to pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs having general chemical Formula I.

More specifically, in a first alternative of the invention according to the first aspect thereof, the general chemical Formula I representing the compound according to this first aspect of the present invention:



has the following meaning:

33



wherein:

(in general chemical Formula IA: E corresponds to E, Z^1 corresponds to $Z^{1,2}$, Y^1 corresponds to $Y^{1,2}$, $[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-A$ corresponds to $B^{1,2}$, R^1 corresponds to R^1 , R^2 corresponds to R^2 and X corresponds to X)

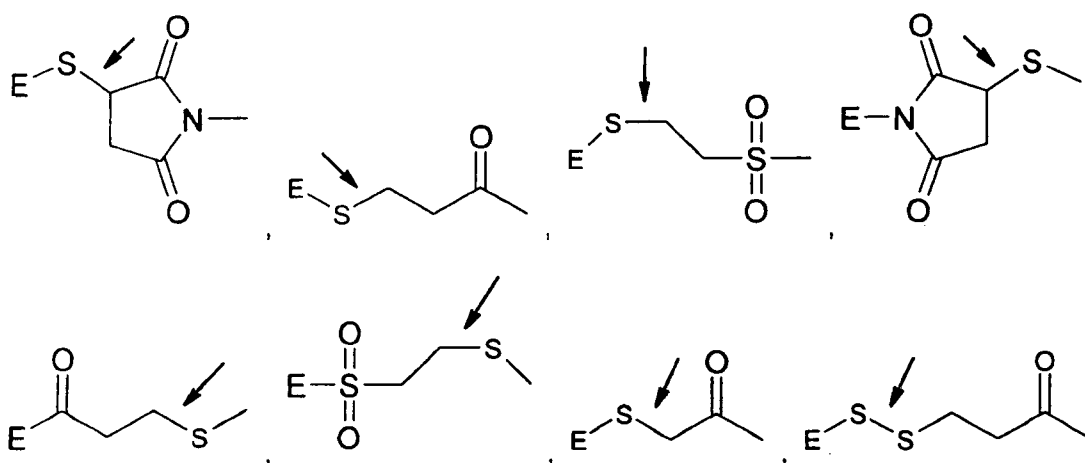
X, R^1 , R^2 , A, n, m, D and $E-Z^1-Y^1$ have the same meanings as in Formula I above, and

$E-Z^1$ is a targeting agent radical and E is a biomolecule.

Accordingly, the invention also refers to the respective pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs of compounds having general chemical Formula IA.

In a further preferred embodiment of the present invention of the first alternative:

$E-Z^1-Y^1$ represents a moiety selected from the group comprising $ENR^5-C(=O)-$, $EC(=O)-NR^5-$, ENR^5-SO_2- , ESO_2-NR^5- , $ENR^6C(=O)-NR^7-$, $ENR^6C(=S)-NR^7-$, $EO-C(=O)O-$, $EOC(=S)-O-$,

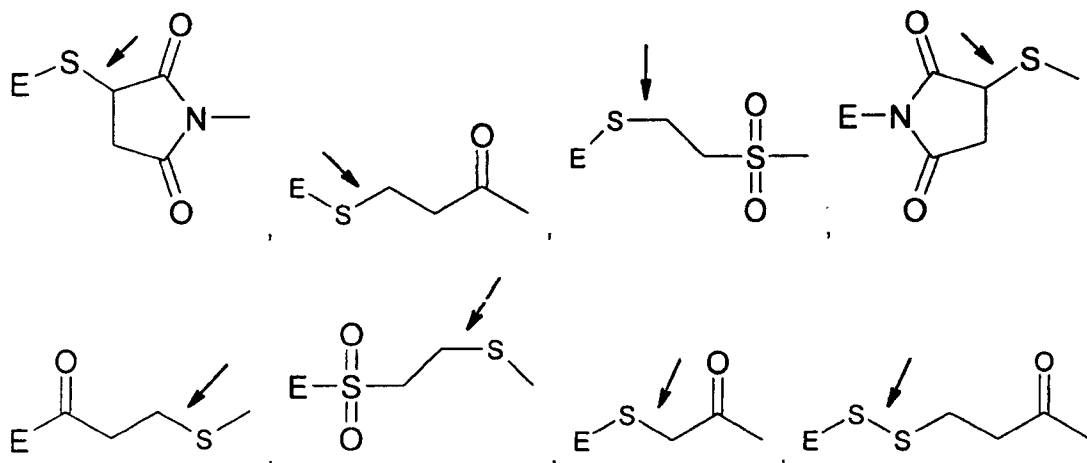


wherein the arrows shown herein above indicate the bond between Z^1 and Y^1 ,

34

wherein R^5 , R^6 and R^7 , independently, represent hydrogen, linear or branched C_1 - C_{10} alkyl, and p can be any integer from 1 to 3.

More preferably, $E-Z^1-Y^1$ represents a moiety selected from the group comprising



or from the group comprising

$ENR^5-C(=O)-$, $EC(=O)-NR^5-$, ENR^5-SO_2- , ESO_2-NR^5- , $ENR^6C(=O)-NR^7-$, $ENR^6C(=S)-NR^7-$, $EO-C(=O)O-$, $EOC(=S)-O-$ wherein R^5 , R^6 and R^7 , independently, represent hydrogen, linear or branched C_1 - C_{10} alkyl, and p can be any integer from 1 to 3.

$-B^1-$ is selected from the group comprising $-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-A-$,

wherein independently

n and m , independently, are any integer from 0 to 5, more preferably 0 to 3,

$-D-$ represents a bond, $-S-$, $-O-$ or $-NR^4-$, wherein R^4 represents hydrogen,

more preferably $-D-$ is bond or $-O-$

$-A-$ is unsubstituted or substituted aryl.

E is a biomolecule. Preferably E is a biomolecule selected from peptide, peptidomimetic, oligonucleotide or small molecule. More preferably, E is a peptide.

In a further preferred embodiment of the present invention, the biomolecule is selected from the group comprising peptides, peptidomimetics, small molecules and oligonucleotides. The biomolecule E being optionally linked to a reacting moiety Z^1 which serves the linking between the biomolecule and the rest of the compound and which may be, *e.g.*, $-NR^1-$, $-NR^1-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ or $-S-(CH_2)_n-$, wherein R^1 is hydrogen or alkyl and n is an integer from 1 to 6.

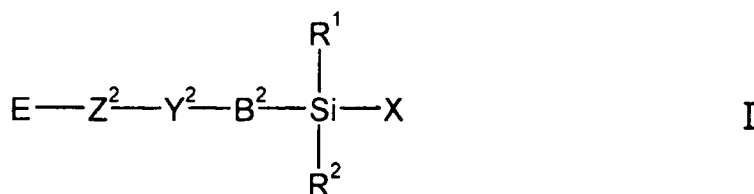
23

In a more preferred embodiment of the present invention, the targeting agent radical E-Z¹- is -NR'- biomolecule or -NR'-(CH₂)_n- biomolecule, wherein R' being selected from the group comprising hydrogen and alkyl, wherein n is from 1 to 6.

In an even more preferred embodiment of the present invention, the targeting agent radical E-Z¹- is -NR'- peptide or -NR'-(CH₂)_n- peptide, -NR'- small molecules or -NR'-(CH₂)_n- small molecules - NR'- oligonucleotide or -NR'-(CH₂)_n- oligonucleotide wherein R' being selected from the group comprising hydrogen and alkyl, wherein n is from 1 to 6.

See table 2.

Further, in a second alternative of the invention according to the first aspect thereof, the general chemical Formula I representing the compound according to this first aspect of the present invention:



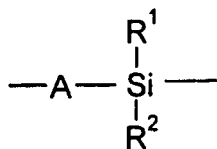
has the following meaning:



(which is E--Y--B₁--L₁--RG, wherein E corresponds to E, Y corresponds to Z², RG corresponds to X and B₁--L₁ corresponds to Y²--L, and wherein, in general chemical Formula IB, E corresponds to E, Z² corresponds to Z², Y²--L corresponds to Y²--B²--Si(R¹)(R²) and X corresponds to X)

X, Z², Y², A, n, m, and D have the same meanings as in Formula I above, and

wherein:



-L- is

wherein R^1 and R^2 , independently, are selected from the group comprising hydrogen, branched or linear C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and

A represents a C_1 - C_{10} alkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl,

In a further preferred embodiment of the present invention of the second alternative:

$-\text{Y}^2-$ is a functional group or a chain containing functional group connecting -L- to $-\text{Z}^2-$ and which is selected from the group comprising a bond, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_d-$,

$-\text{SO}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$,

$-\text{NR}^{10}-$, $-\text{O}-$, $-(\text{S})_p-$, $-\text{NR}^{12}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{12}-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{C}_1$ - C_6 cycloalkyl-, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}-$, $\text{OC}(=\text{O})-\text{NR}^{13}-$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}-$,

$-\text{NH}-\text{NH}-$, and $-\text{O}-\text{NH}-$,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5;

-D- represents a bond, -S-, -O- or $-\text{NR}^9$,

wherein R^9 represents hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

p is any integer from 1 to 3;

R^{10} and R^{12} , independently, are selected from the group comprising hydrogen, unsubstituted or substituted or branched or linear C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl, and

R^{13} represents hydrogen, unsubstituted or substituted linear or branched C_1 - C_6 alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

More preferably, $-\text{Y}^2-$ is $\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{D}-(\text{CH}_2)_n-$,

wherein m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or $-\text{NR}^9$,

wherein R^9 represents hydrogen, C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl

Most preferably, $-\text{Y}^2-$ is selected from the group comprising $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ and $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-$.

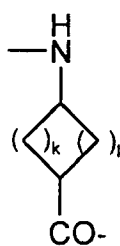
More preferably, Y^2 is selected from the group comprising $-C(=O)-$, and $-SO_2-$.

$-B^2-$ represents a C_1-C_{10} alkyl-, unsubstituted or substituted -aryl- or unsubstituted or substituted -heteroaryl-.

More preferably, $-B^2-$ represents a C_1-C_{10} alkyl- or unsubstituted or substituted -aryl-.

In a preferred embodiment of the present invention, $-Z^2-$ is an amino acid sequence comprising two (2) to twenty (20) amino acid residues.

In a more preferred embodiment of the present invention, $-Z^2-$ 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 is 0-4.

In an even more preferred embodiment of the present invention, $-Z^2-$ is a non-amino acid moiety selected from the group comprising

$-C(=O)-(CH_2)_p-NH-$, with p being an integer from 2 to 10,

$-C(=O)-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-NH-$, with q being an integer 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.

E is a biomolecule. Preferably E is a biomolecule selected from peptide, peptidomimetic, oligonucleotide or small molecule. More preferably, E is a peptide.

38

Further embodiments apply to both alternatives:

Accordingly, the invention in this specific embodiment also refers to the respective pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs of compounds having general chemical Formula IA or IB.

In a preferred embodiment of the present invention, the leaving group X is selected from the group consisting of hydrogen or OR³

wherein R³ hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, C₁-C₁₀ alkenyl or C₁-C₁₀ alkynyl.

More preferably R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl or C₁-C₆ alkynyl.

More preferably R³ is hydrogen, C₇-C₁₀ alkyl, C₇-C₁₀ alkenyl or C₇-C₁₀ alkynyl.

Even more preferably R³ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl.

Most preferably when R³ is C₁-C₆ alkyl then C₁-C₆ alkyl is preferably methyl or ethyl.

Even most preferably R³ is hydrogen.

Further, advantageously, R¹ and R², independently, are branched C₂-C₅ alkyl groups.

Most preferably, R¹ and R² are *iso*-propyl, *tert*-butyl or *iso*-butyl.

In a preferred embodiment of the present invention, A represents unsubstituted or substituted aryl.

In a further preferred embodiment of the present invention, m and n, independently, can be any integer from 0 to 3.

In a further preferred embodiment of the present invention, D represents a bond or -O-.

In a further preferred embodiment of the present invention, -Y^{1,2}- is selected from the group comprising -C(=O)-, and -SO₂-.

E is a biomolecule. The biomolecule E is preferably selected from the group comprising peptides, peptidomimetics, small molecules and oligonucleotides.

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the terms "targeting agent" and "biomolecules" are directed to compounds or moieties that target or direct the radionuclide attached to them to a specific site in a biological system. A targeting agent or

34

biomolecule 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, hematopoietic 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 Kaposi'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 is a peptide or a peptidomimetic or an oligonucleotide, particularly one which has specificity to target the complex to a specific site in a biological system. Smaller organic 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 biomolecule E. Small 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 of from 200 to 700, more preferably of from 250 to 700, even more preferably of from 300 to 700, even more preferably of from 350 to 700 and most preferably of from 400 to 700. A small chemical entity as used herein may further contain at least one aromatic or heteroaromatic ring and/or may also have a primary and/or secondary amine, a thiol or hydroxyl group coupled via which the moiety containing the silyl residue in the compounds of general chemical Formulae I and II is coupled. Such targeting moieties are known in the art, so are methods for preparing them.

The small molecule 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 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-HT _{2A} 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
Dihydrotestosterone 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, quetiapine		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 molecules 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).

Further, the biomolecule E may be a peptide. E may be a peptide comprising from 4 to 100 amino acids.

In a preferred embodiment of the present invention, the peptide is never a Tyr3-octreotate derivative used for diagnosis of neuroendocrine tumors.

In a preferred embodiment of the present invention, the biomolecule may be a peptide which 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 Y₁ 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 ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$), 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.

In a more preferred embodiment of the present invention, the biomolecule 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 Y₁ and the analogs thereof, preferably those having the sequences listed herein below, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the analogs thereof.

In a more preferred embodiment of the present invention, the biomolecule may be selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y₁, Vasoactive intestinal peptide (VIP) and the analogs thereof.

In an even more preferred embodiment of the present invention, the biomolecule E is bombesin, somatostatin or neuropeptide Y₁ or the analog thereof.

In an even more preferred embodiment of the present invention, the biomolecule is bombesin or the analog 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. In an even more preferred embodiment of the present invention, the biomolecule E comprises bombesin analogs having sequence III or IV:

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type A) III, with

T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH

AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)

AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

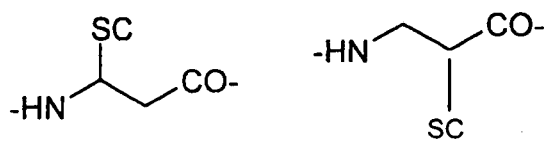
AA₅ = Gly, (N-Me)Gly

AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

113

AA₇ = Sta, Statine analogs and isomers, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA and γ-substituted aminoacids
 AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, *iso*-Bu-Gly

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type B) IV, with:
 T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH
 AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)
 AA₂ = Trp, D-Trp
 AA₃ = Ala, Ser, Val
 AA₄ = Val, Ser, Thr
 AA₅ = βAla, β²- and β³-amino acids as shown herein after



wherein SC represents side chain found in proteinogenic amino acids and homologs of proteinogenic amino acids,
 AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)
 AA₇ = Phe, Tha, Nal,
 AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, *iso*-Bu-Gly.

Therefore, in an even more preferred embodiment of the present invention the biomolecule is selected from the group comprising bombesin analogs having sequence III or IV.

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

Seq ID	E
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

MM

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-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH ₂
Seq ID 53	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH ₂
Seq ID 54	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu-NH ₂
Seq ID 55	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH ₂
Seq ID 56	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH ₂
Seq ID 57	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH ₂
Seq ID 58	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH ₂
Seq ID 59	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH ₂
Seq ID 60	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH ₂
Seq ID 61	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH ₂
Seq ID 62	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH ₂
Seq ID 63	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH ₂
Seq ID 64	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH ₂
Seq ID 65	Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu-NH ₂
Seq ID 66	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu-NH ₂
Seq ID 67	Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH ₂
Seq ID 68	Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH ₂
Seq ID 69	Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu-NH ₂

Seq ID 70

- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu-NH₂
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βHle-tbuGly-NH₂
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH₂
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH₂
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu-NH₂
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa-NH₂

More preferably the bombesin analog may additionally be labelled more preferably radiolabeled with a fluorine isotope (F) wherein F is ¹⁸F or ¹⁹F. More preferably the bombesin analog is radiolabeled using the radiofluorination method of the present invention.

The above bombesin analogs that bind specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis, may be part of the compound having general chemical Formula I, in that they form the biomolecule, wherein the biomolecule may optionally be linked to a reacting moiety Z which serves the linking between the biomolecule and the rest of the compound of the invention (Formulae I, II), e.g., -NR', -NR'-(CH₂)_n-, -O-(CH₂)_n- or -S-(CH₂)_n-, wherein R' is hydrogen or alkyl and n is an integer from 1 to 6. The bombesin analogs may be peptides having sequences from Seq ID 1 to Seq ID 102 and preferably may have one of them.

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 Y₁ analogs have the following sequences:

- Seq ID 106 -DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂
- Seq ID 107 -DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂

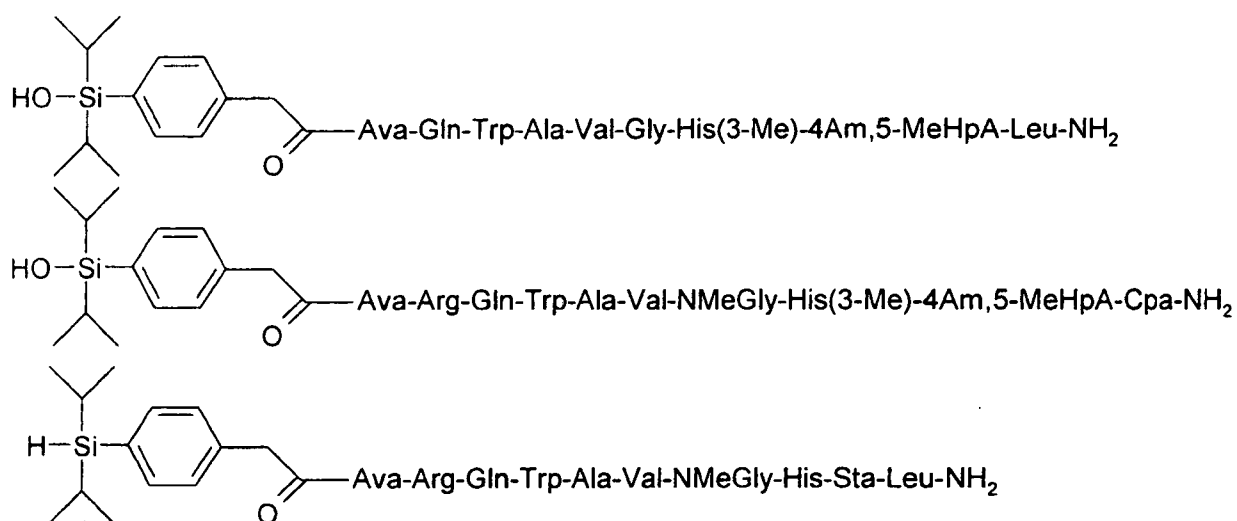
(— indicates disulfide bridge)

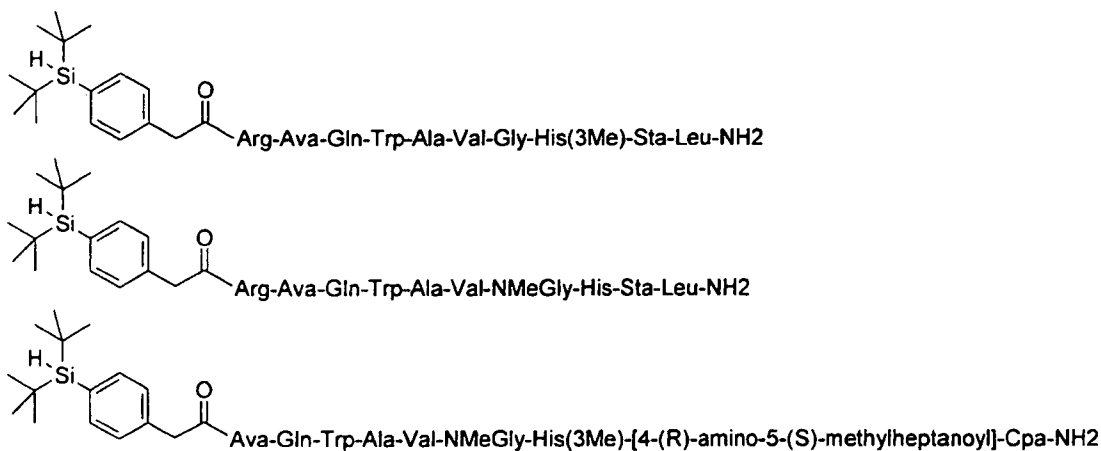
In other preferred embodiments E is selected to be an oligonucleotide. In a further preferred embodiment E may be selected from the group comprising oligonucleotides comprising from 4 to 100 nucleotides.

Preferred oligonucleotide is TTA1 (see experimental part).

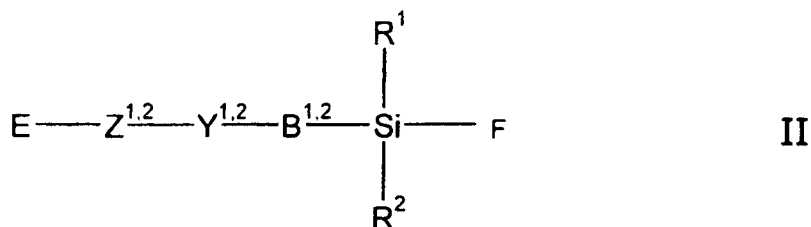
In a further preferred embodiment of the present invention, the biomolecule E may comprise a combination of any of the aforementioned bioactive molecules suitable to bind to a target site together with a reacting moiety which serves the linking between the bioactive molecule and the rest of the compound of the invention (Formulae I, II), e.g., $-NR'$, $-NR'-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ or $-S-(CH_2)_n-$, wherein R' is hydrogen or alkyl and n is an integer from 1 to 6.

In a more preferred embodiment, the compound of formula I is selected from the following list wherein E is a bombesin analog:





In a **second aspect**, the present invention refers to novel compounds having general chemical Formula II:

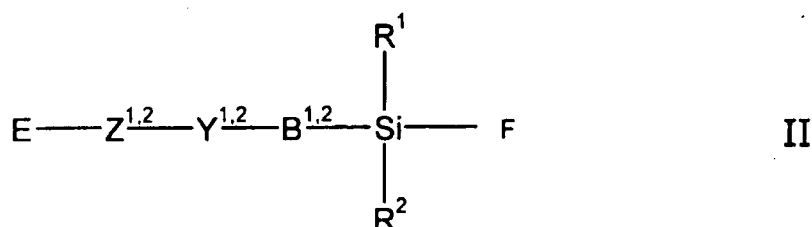


wherein $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$, E, R^1 and R^2 have the same meanings as in Formula I above, including all meanings which are assigned to these parameters according to preferred and alternative embodiments of the present invention, and wherein F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope.

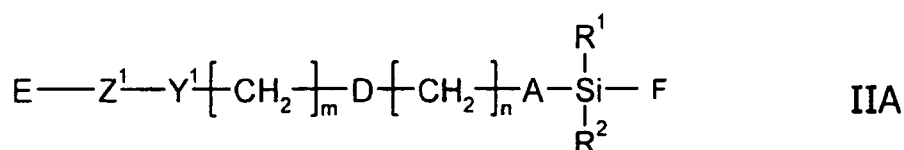
The radioactive fluorine isotope is preferably selected from ^{18}F . The non-radioactive "cold" fluorine isotope is preferably selected from ^{19}F .

Accordingly, the invention referring to this second aspect also refers to the respective pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs having general chemical Formula II.

In a first alternative of the invention according to the second aspect thereof, the general chemical formula of the fluorinated compound of the invention:



has the following meaning:



wherein:

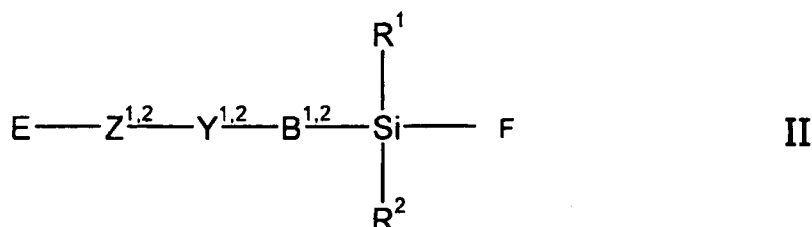
F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope.,

R^1 , R^2 , A, n, m, D and $\text{E}-\text{Z}^1-\text{Y}^1$ have the same meanings as in Formula I above, including all meanings which are assigned to these parameters according to preferred and alternative embodiments of the present invention, and

wherein $\text{E}-\text{Z}^1$ is a targeting agent radical, wherein E is a biomolecule.

Accordingly, the invention in this specific embodiment also refers to the respective pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs having general chemical Formula IIA.

In a second alternative of the invention according to the second aspect thereof, the general chemical formula of the pharmaceutical labelled compound of the invention:



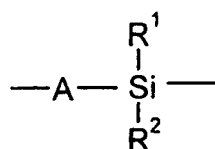
has the following meaning:



(which is E--Y--B₂--L₂--F or, in the most preferred embodiment, E--Y--B₂--L₂--[¹⁸F] or E--Y--B₂--L₂--[¹⁹F], wherein E corresponds to E, Y corresponds to Z², F is fluorine isotope, more preferably ¹⁸F or ¹⁹F, and B₂--L₂ corresponds to Y²--L)

wherein:

F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope more preferably a radioactive fluorine is ¹⁸F and non-radioactive ("cold") fluorine ¹⁹F.



-L- is

wherein R¹ and R², independently, are selected from the group comprising hydrogen, linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl and

A represents alkyl, unsubstituted or substituted aryl, or unsubstituted or substituted heteroaryl,

-Y²- is a functional group or a chain containing functional group connecting -L- to -Z²- and which is selected from the group comprising a bond, -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-(CH₂)_d-, -SO-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-, -C₁-C₆ cycloalkyl-, -alkenyl-, -heterocycloalkyl-, unsubstituted or substituted aryl-, unsubstituted or substituted -heteroaryl-, -aralkyl-, -heteroaralkyl-, -alkyloxy-, aryloxy-,

-aralkyloxy-, -aryl-, -NR¹³SO₂-, -SO₂NR¹³-, OC(=O)-NR¹³-, -NR¹²C(=O)NR¹³-, -NH-NH-, and -O-NH-,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁹-,

Wherein R⁹ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

p is any integer from 1 to 3,

R¹⁰ and R¹², independently, are selected from the group comprising hydrogen, unsubstituted or substituted or linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl, and

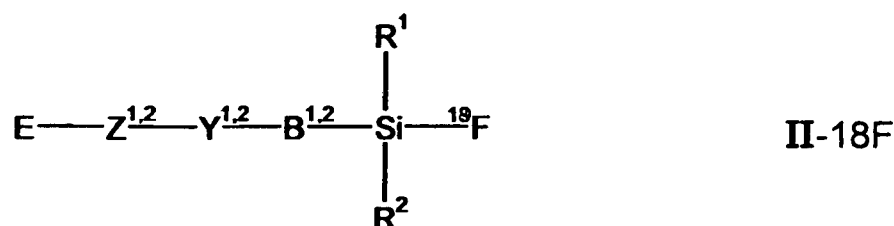
R¹³ represents hydrogen, substituted or unsubstituted, linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

E-Z²- is a targeting agent radical, wherein E is a targeting agent and Z² represents a moiety selected from the group comprising a bond and a spacer, wherein the spacer is a natural or un-natural amino acid sequence or a non-amino acid group and

E is a biomolecule. Preferably E is a biomolecule selected from peptide, peptidomimetic, oligonucleotide or small molecule. More preferably, E is a peptide.

Accordingly, the invention in this specific embodiment also refers to the respective pharmaceutically acceptable salts of an inorganic or organic acid thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs having general chemical Formula IIB.

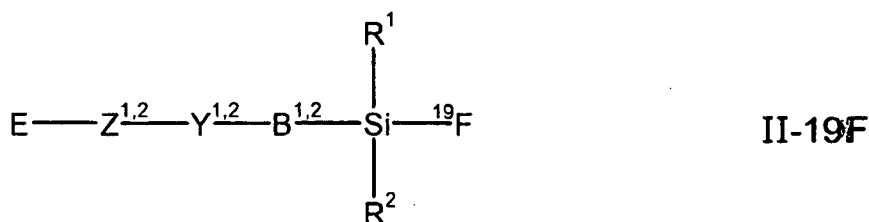
F is fluorine isotope and preferably ¹⁸F or ¹⁹F. Thus, the compound having general chemical Formula II may have the following general chemical Formula II-18F:



See table 4

51

or general chemical Formula II-19F:



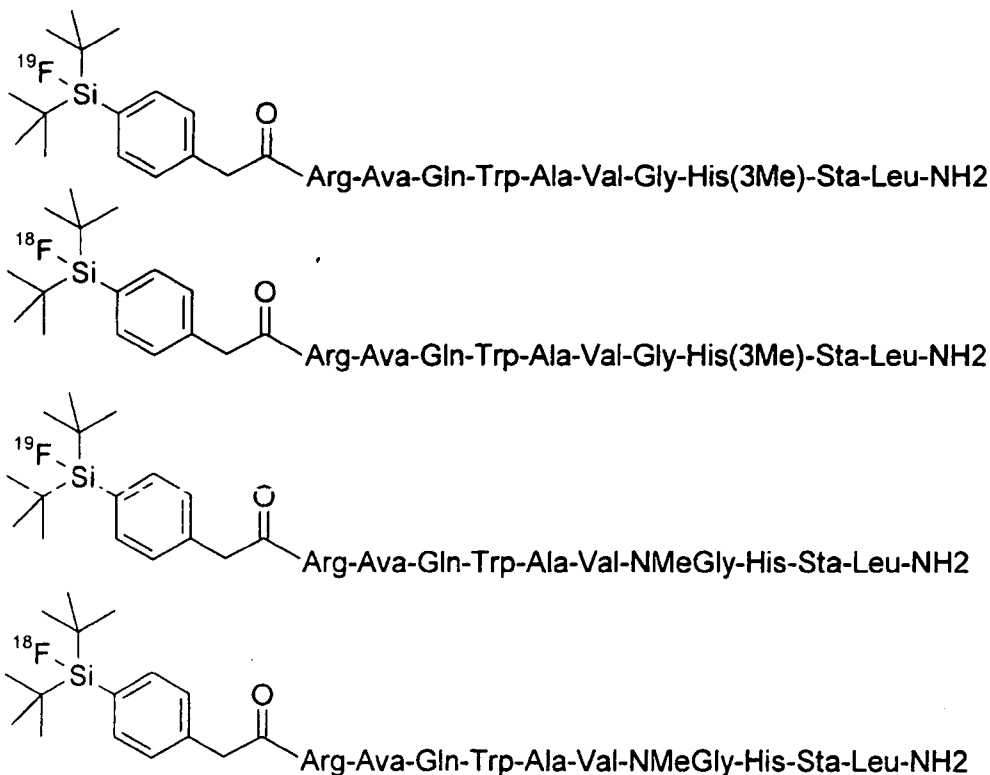
See table 3

More specifically, E in the compound having general chemical Formulae II, IIA, IIB, II-18F and II-19F is identical to E in the compound having general chemical Formulae I, IA and IB, respectively, and preferred embodiment. More preferably, E is bombesin or a bombesin analog and any having the sequences listed above. More preferably, E is somatostatin or a somatostatin analog and any having the sequences listed above. More preferably, E is neuropeptide Y₁ or a neuropeptide Y₁ analog and any having the sequences listed above.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical labelled with fluorine is selected from the following list wherein E is a bombesin analog:

- IIA-c-2: ¹⁸F-Si(tBu)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 IIB-c-1: ¹⁹F-Si(iPr)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 IIB-c-2: ¹⁹F-Si(tBu)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂.

52



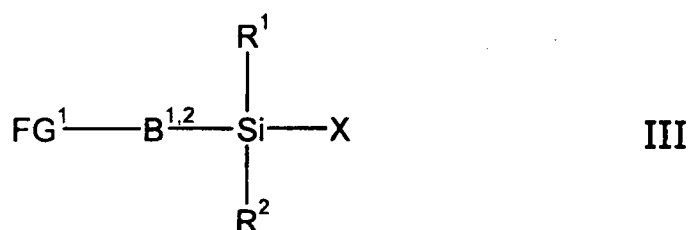
Further, compounds having general chemical Formula II, which are obtainable by a method as given herein below, are for example:

- 4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- 2-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
- 4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-benzoic acid
- 4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-methanol
- 3-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
- 3-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
- 3-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
- 3-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
- 2-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
- 3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- 4-(Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid and
- 4-(Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-benzoic acid

wherein fluoro means ^{18}F or ^{19}F .

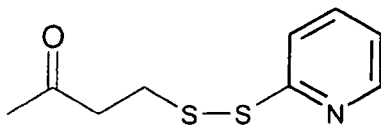
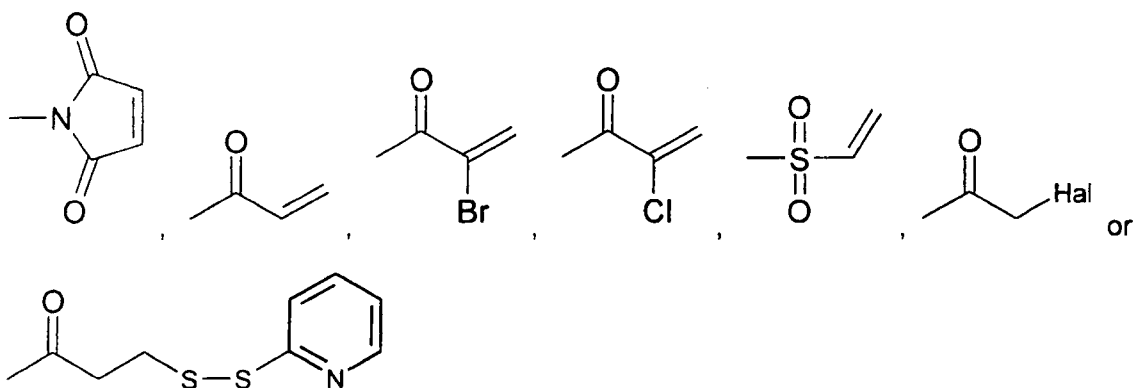
53

In a **third aspect**, the present invention refers to novel compounds represented by formula III:



wherein

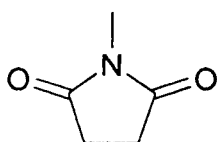
FG¹- represents -OH, -Hal, -N₃, -CO₂R⁸, -NHR⁵, -N=C=O, -O-C≡N, -S-C≡N, -N=C=S, -O-SO₂-Aryl, -O-SO₂-Alkyl, -SO₂-Hal, -S₃H, -SH, -O-C(=O)-Hal, -O-C(=S)-Hal,



wherein Hal represents a halogen atom, and

R⁵ represents hydrogen, linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl; and

R⁸ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, aralkyl or

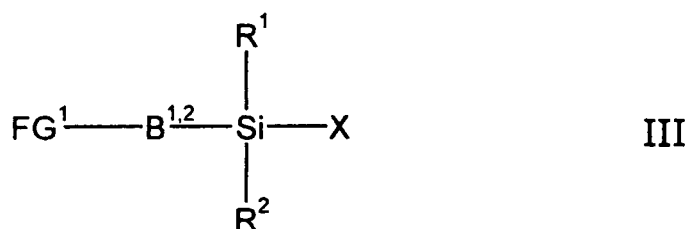


and wherein X, R¹, R² and B^{1,2} have the same meanings as in Formula I, including all meanings which are assigned to these parameters according to preferred and alternative embodiments of the present invention.

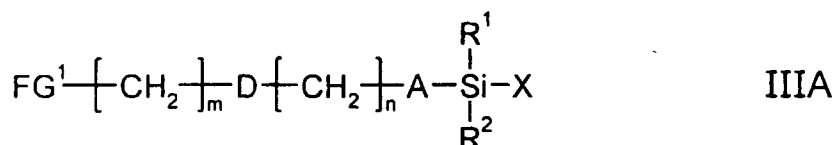
In a preferred embodiment of the present invention, Hal is halogen selected from Cl, Br or I.

54

In a preferred embodiment of the present invention, the general chemical Formula III of the compound:



has the following meaning:



wherein X, R¹, R², A, D, m and n have the same meanings as in Formula IA, including all meanings which are assigned to these parameters according to preferred and alternative embodiments of the present invention, and FG¹ has the same meaning as in Formula III above.

Preferred compounds of formula IIIA are:

- (Di-*tert*-butyl-hydroxy-silanyl)-acetic acid
- [4-(Hydroxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- [4-(Hydroxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- (4-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-acetic acid
- (4-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- [4-(Hydroxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 4-Di-*iso*-propylsilanyl-benzoic acid
- 4-(Hydroxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-benzoic acid
- 4-Di-*iso*-propylsilanyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 4-(Hydroxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 3-(4-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-propionic acid
- 3-(4-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

- 
- 3-(3-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-propionic acid
 - 3-(3-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - (3-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-acetic acid
 - (3-Di-*iso*-propylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - (4-Di-*iso*-butylsilanyl-phenyl)-acetic acid
 - (4-Di-*iso*-butylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - [4-(Hydroxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - [4-(Hydroxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
 - 4-Di-*iso*-butylsilanyl-benzoic acid
 - 4-(Hydroxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-benzoic acid
 - 4-Di-*iso*-butylsilanyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 4-(Hydroxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 4-[3-(Ethoxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid
 - 4-[3-(Ethoxy-di-*iso*-propyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 5-[Di-*iso*-butyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 5-[(4-Polystyrene-methoxy-benzyloxy)-di-*iso*-butyl-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 5-(Polystyrene-methoxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester and
 - 5-(Polystyrene-ethoxy-di-*iso*-butyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester.

In a **fourth aspect**, the present invention also relates to a method for producing a compound having general chemical Formula I, as defined herein above, wherein a compound having general chemical Formula III, as also defined herein above, is reacted with a compound having general chemical Formula IV:

E-FG²

IV

wherein

FG² has the same meanings as listed for FG¹, and E is a biomolecule and has the same meaning as defined herein above, and wherein FG¹ and FG² are selected to establish Z^{1,2}-Y^{1,2}, as defined herein above, wherein Z^{1,2} and Y^{1,2} are as defined herein above.

In a **sixth aspect**, the present invention furthermore relates to a composition, which comprises a compound having general chemical Formula I or a pharmaceutically acceptable salt of an

inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof and further preferably comprises a physiologically acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.

In a **seventh aspect**, the present invention furthermore relates to a method of imaging diseases, said method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula II as defined herein above or of a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

In an **eighth aspect**, the present invention refers to a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of 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 mammalian, including a human.

In a **ninth aspect**, the present invention furthermore relates to a compound having general chemical Formula II as defined herein above 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

The present invention furthermore relates to a compound having general chemical Formula II as defined herein above 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 and preferably for use as imaging agent for positron emission tomography (PET). In another variation of this aspect, the present invention also relates to fluorinated compounds, more preferably labelled with ^{19}F isotope, having general chemical Formula II for use in biological assays and chromatographic identification.

More preferably, the invention relates to the use of compounds having general chemical Formula I for the manufacture of compounds having general chemical Formula II, in which F = ^{19}F as a measurement agent. 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 II as a measurement agent.

In a **tenth aspect**, the present invention furthermore relates to the use of a compound having general chemical Formula I as defined herein above or of a compound having general chemical Formula II as defined herein above, including a compound being prepared with the method as defined herein above, 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

The present invention furthermore relates to the use of a compound having general chemical Formula I as defined herein above or of a compound having general chemical Formula II as defined herein above, including a compound being prepared with the method as defined herein above, 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 and most preferably for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent more preferably for imaging agent for positron emission tomography (PET)..

In an **eleventh aspect**, the present invention relates to the use of a compound having general chemical Formula I or the use of a compound having general chemical Formula II, including a compound being prepared with the method as defined herein above, or of a composition as defined herein above or of a kit as defined herein above, for diagnostic imaging, in particular for positron emission tomography and most preferably for imaging of tumors, of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or for imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and of rheumatoid arthritis.

The compounds of the 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, hematopoietic 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 Kaposi'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.

59

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 publications 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.

A

The use of silicon derivatives described herein facilitates the process. Thus, a desired PET imaging agent may be proposed starting from a silicon derivative which is then subjected to ^{18}F fluorination.

Substituents on such silicon derivatives include linking groups or reactive groups designed for subsequent addition of a targeting agent. Linking groups may include aliphatic or aromatic molecules and readily form a bond to a selected, appropriate functionalized targeting agent. A variety of such groups is known in the art. These include carboxylic acids, carboxylic acid chlorides and active esters, sulfonic acids, sulfonylchlorides amines, hydroxides, thiols etc. on either side.

Contemplated herein are also groups which provide for ionic, hydrophobic and other non-covalent bonds between silicon derivative and targeting agent.

In a **fifth aspect**, the present invention furthermore relates to a method for producing a compound having general chemical Formula II, as defined herein above, said method comprising reacting a compound having general chemical Formula I or III, respectively, with a fluorinating agent.

The X- group attached to the silyl moiety in the compound having general chemical Formula I or in the compound having general chemical Formula III can be displaced with fluorine isotope, to provide a chemically and biologically stable bond.

The radiofluorination reactions can be carried out in dimethylformamide with potassium carbonate as base and "kryptofix" as crown-ether. But also other solvents can be used which are well known to experts. In a preferred embodiment, the fluorination agent 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 or tetraalkylammonium salt of ^{18}F . More preferably, the fluorination agent is K^{18}F , H^{18}F , or KH^{18}F_2 .

The conditions include, but are not limited to: dimethylsulfoxid and acetonitrile as solvent and tetraalkyl ammonium and tetraalkyl phosphonium carbonate as base. Water and/or alcohol can be involved in such a reaction as co-solvent. The radiofluorination reactions are conducted for 1 to 45 minutes. Preferred reaction times are 3 to 40 minutes. Further preferred reaction times are 5 to 30 min.

b9

Preferably organic acids are used in the ^{18}F radiolabeling, reaction. More preferably aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic carboxylic and sulphonic acids are used in the ^{18}F radiolabeling, reaction. Most preferably aliphatic carboxylic acids are used, including but not limited to propionic acid, acetic acid and formic acid.

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 , more preferably at a temperature in a range of from 10°C to 90°C , even more preferably at a reaction temperature from room temperature to 80°C , even more preferably at a temperature in a range of from 10°C to 70°C , even more preferably at a temperature in a range of from 30°C to 60°C , even more preferably at a temperature in a range of from 45 to 55°C and most preferably at a temperature at 50°C .

A new method is warranted in which the final product is prepared in a single step from the precursor. Only a 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 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.

Example for Labeling:

^{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 diluted 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 the desired ^{18}F labeled peptide.

Thus, the embodiments of the present invention include methods involving the ^{18}F fluorination, of compounds ready for use as imaging agents and the ^{18}F containing compounds derived from them. The compounds subjected to fluorination, may already include a targeting agent for

61

imaging purposes. Preferred embodiments of this invention involve the formation of a precursor molecule, which may include a targeting agent, prior to fluorinate with ^{18}F , being the last step in the process prior to preparation of the compound for administration to an animal, in particular a human.

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 targeting agent radical portion, preferably peptide portion, of the molecule part E-Z-Y- 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).

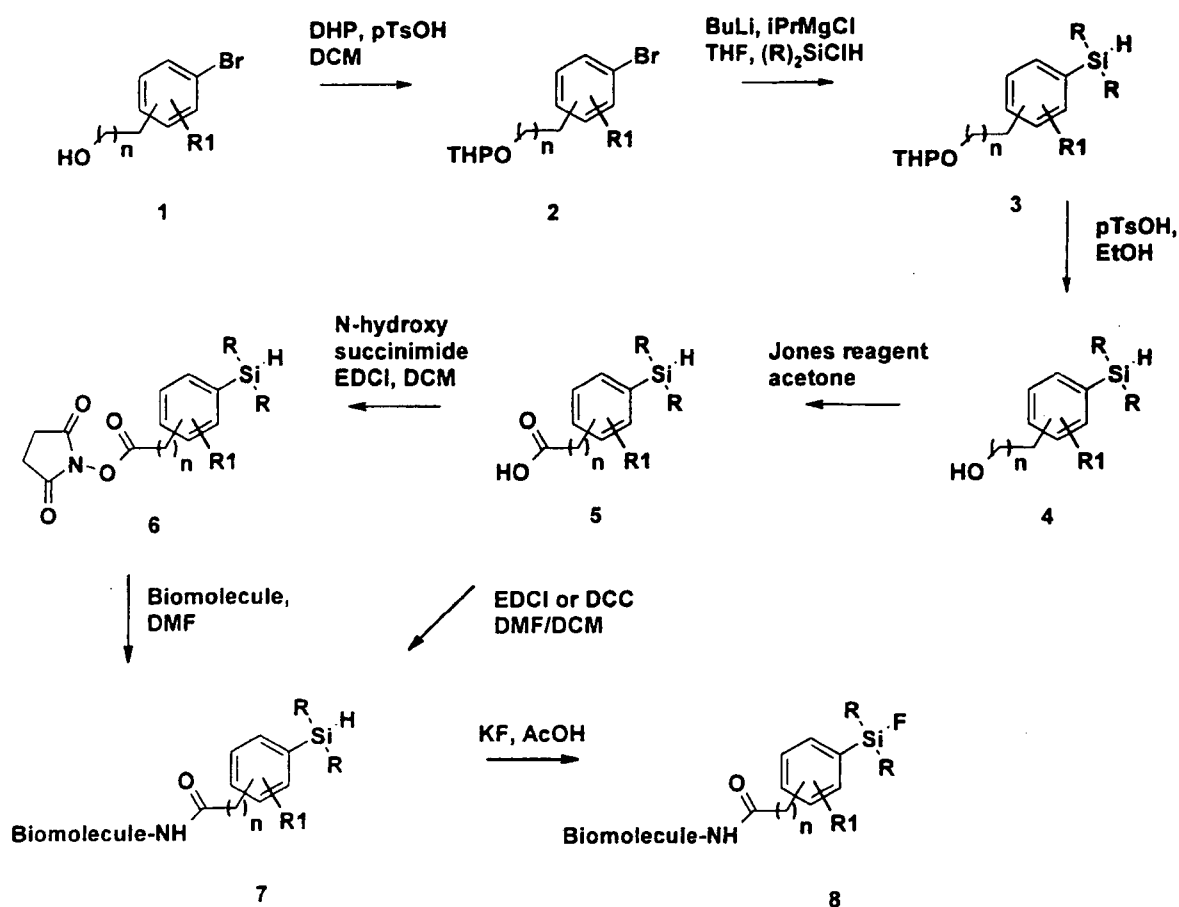
Examples

b2

Examples of synthesis of compounds having general chemical Formulae I and III are shown below. Model fluoro silanes using non-radioactive fluoride (^{19}F) were synthesized in order to test the procedures and used to confirm the preparation of the corresponding labelled derivatives.

I. Synthesis of precursors (silanes) via nucleophilic substitution:

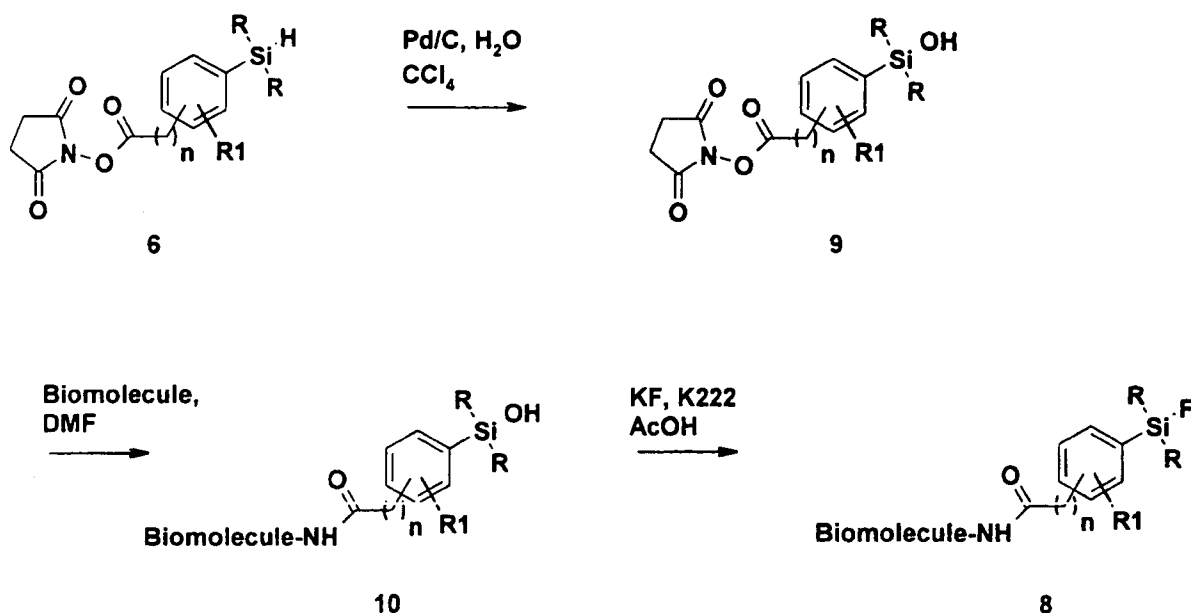
The following Scheme A describes the general synthetic route of suitable silyl building blocks which can be coupled to biomolecules followed by fluorination or subsequent direct radiolabelling towards the corresponding ^{18}F labelled compounds having general chemical Formula I. Compound 7 was prepared by nucleophilic substitution of silyl chlorides with aryl metal complexes followed by acidic deprotection (4) and Jones oxidation (5) to generate functionalities like carbonic acids 5 or active esters 6 for coupling to biomolecules (7). The coupling can be performed using well known coupling reagents like EDCI or DCC. Silane 7 was then fluorinated using potassium fluoride and acetic acid to yield the tracer 8. It turned out that the use of acid guarantees improved yields for this reaction and also for the reactions described in following sections II, III, IV and V. This result is surprising due to the fact that the expected or potential formation of hydrogen fluoride would rather stop the reaction than accelerating it.



Scheme A

II. Synthesis of precursors (silanoles) via nucleophilic substitution:

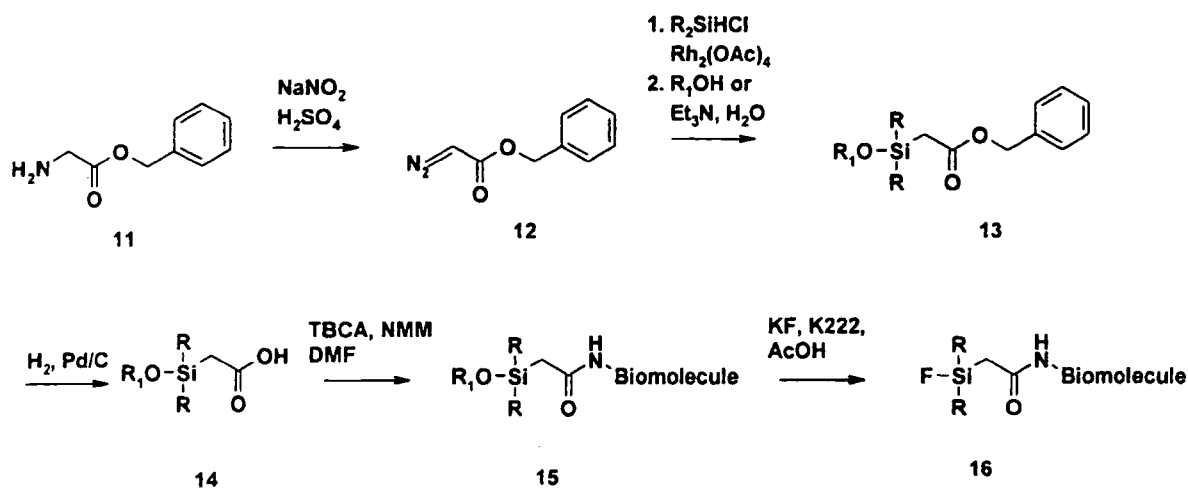
Alternatively, silanoles were applied as labelling precursors. Here silane 6 was subjected to an oxidation to silanole 9 prior coupling to the biomolecule to yield precursors of type 10 which were readily fluorinated with potassium fluoride, potassium carbonate, kryptofix and acetic acid to give tracers of type 8 (Scheme B).



Scheme B

III. Synthesis of precursors via carbene insertion:

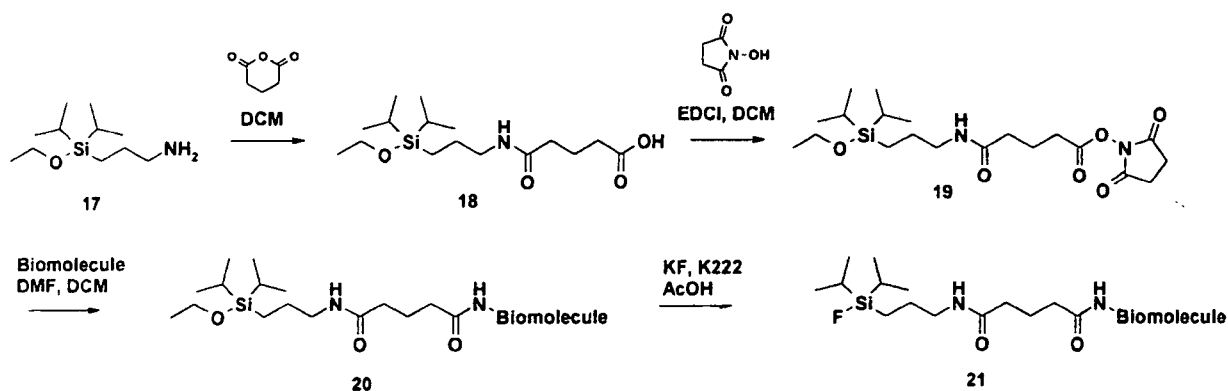
Benzyl diazoacetate 12 was prepared by diazotization of benzyl glycine by the method described by N.E.Searle, *Org. Synth., Coll.*, **1963**, Vol. 4:p.424.; **1956**, Vol. 36:p.25, for the synthesis of ethyl diazoacetate (Scheme C). Addition of benzyl diazoacetate 12 to a mixture of di-alkyl chlorosilane and a catalytic amount of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ in anhydrous dichloromethane yields a chlorosilane intermediate which can either be added to a mixture of alcohol, imidazole and 4-DMAP in dry DMF to give alkoxy silanes 13. Or, respectively, the chlorosilane intermediate was treated with NEt_3 and H_2O to give the silanol 13 ($\text{R}^1=\text{OH}$). The benzyl ester group of the silanol 13 can then be cleaved off by hydrogenation in presence of 10% Pd/C catalyst to give 14 which can be coupled to biomolecules 15 followed by fluorination with potassium fluoride, potassium carbonate, kryptofix, and acetic acid to 16.



Scheme C

IV. Synthesis of precursors and fluorinated targeting agents starting from commercially available Si-derivatives:

The commercially available di-*iso*-propyl silicon amine 17 reflects an example of silicon derivatives which can be used as described in the following Scheme in the synthesis of a precursor 19 that can be coupled to a targeting agent towards 20 followed by fluorination with potassium fluoride, potassium carbonate, kryptofix, and acetic acid to 21 (Scheme D).

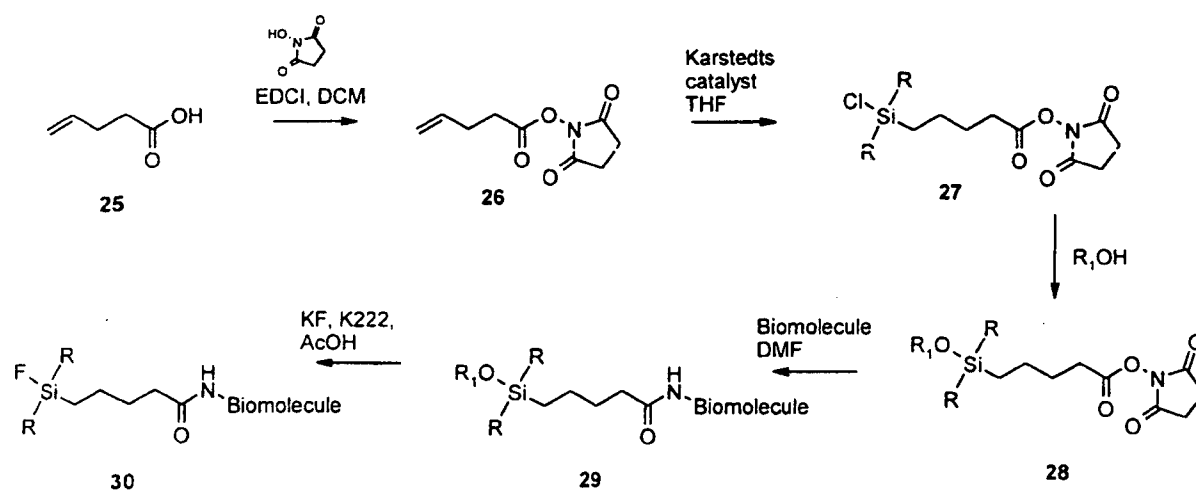


Scheme D

V. Synthesis of precursors via hydrosilylation:

66

Suitable silicon building blocks for labelling can also be prepared via hydrosilylation as shown in the following Scheme E. The functionalized alkene 26 can be transformed to chlorosilane 27 using the Karstedt Catalyst $\text{Pt}_2\{[(\text{CH}_2=\text{CH})\text{Me}_2\text{Si}]_2\text{O}\}_3$. Treatment with alcohols or water yields silanols or alkoxy silanes 28 which can be coupled to biomolecules to receive labeling precursors of type 29 applicable for subsequent fluorination with potassium fluoride, potassium carbonate, kryptofix and acetic acid to 30.



Scheme E

Experimental Part

EXAMPLE I

PART A

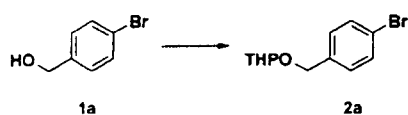


General Method

b7

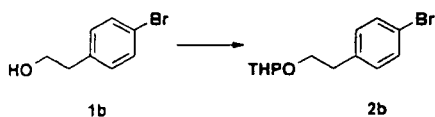
To a solution of 53.5 mmol of **1** in 220 ml dichloro-methane 36 ml 3,4-dihydro-2H-pyran and 202 mg pyridinium toluene-4-sulfonate was added. After the reaction mixture was stirred for 16 hours at 23°C it was added to a solution of sodium bicarbonate. The organic extract was washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent the crude product was purified by chromatography on silica gel to give **2** in 77-98% yield.

(RS)-2-(4-Bromo-benzyloxy)-tetrahydro-pyran



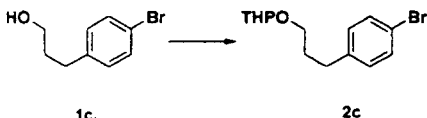
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.47 (2H), 7.24 (2H), 4.73 (1H), 4.69 (1H), 4.46 (1H), 3.89 (1H), 3.54 (1H), 1.86 (1H), 1.74 (1H), 1.69-1.50 (4H) ppm.

(RS)-2-[2-(4-Bromo-phenyl)-ethoxy]-tetrahydro-pyran



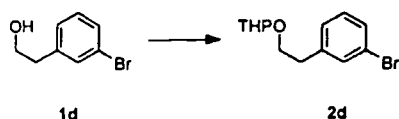
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.51 (2H), 7.29 (2H), 5.20-4.50 (2H), 3.65 (2H), 1.20 (3H), 1.04 (6H), 0.96 (6H) ppm.

(RS)-2-[3-(4-Bromo-phenyl)-propoxy]-tetrahydro-pyran



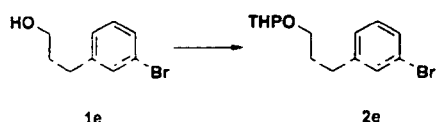
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.39 (2H), 7.07 (2H), 4.56 (1H), 3.86 (1H), 3.75 (1H), 3.50 (1H), 3.39 (1H), 2.67 (1H), 1.94-1.48 (9H) ppm.

(RS)-2-[2-(3-Bromo-phenyl)-ethoxy]-tetrahydro-pyran



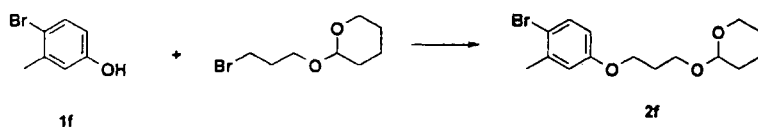
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.41 (1H), 7.34 (1H), 7.19-7.11 (2H), 4.59 (1H), 3.93 (1H), 3.72 (1H), 3.60 (1H), 3.45 (1H), 2.88 (2H), 1.87-1.44 (6H) ppm.

(RS)-2-[3-(3-Bromo-phenyl)-propoxy]-tetrahydro-pyran



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.36 (1H), 7.31 (1H), 7.17-7.11 (2H), 4.57 (1H), 3.86 (1H), 3.76 (1H), 3.50 (1H), 3.39 (1H), 2.68 (2H), 1.91 (2H), 1.86-1.49 (6H) ppm.

2-(3-(4-Bromo-3-methylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran



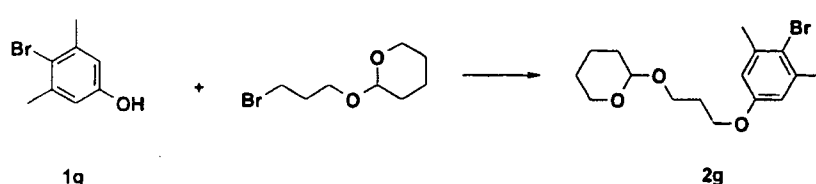
4-Bromo-3-methylphenol (28.83 mmol, 5.392 g) was dissolved in DMSO (70 ml). Potassium hydroxide (129.7 mmol, 7.279 g) was added. After 5 min stirring 2-(3-bromopropoxy)-tetrahydro-2H-pyran (44.68 mmol, 9.969 g) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then partitioned between water (250 ml) and dichloromethane (250 ml). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 150 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 x 250 ml), dried (MgSO_4), and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 19:1) to yield 2-(3-(4-bromo-3-methylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (9.391 g, 99%) as a colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.49-1.85 (m, 6H, CH_2 [THP]), 2.06 (quint., 2H, CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.45-3.52 (m, 1H, O-CH_2 [THP]), 3.53-3.59 (m, 1H, O-CH_2), 3.81-3.87 (m, 1H, O-CH_2 [THP]), 3.88-3.94 (m, 1H, O-CH_2), 4.04 (t, 2H, O-CH_2), 4.59 (m, 1H, O-CH-O [THP]), 6.60-6.63 (m, 1H, Ar-H), 6.79 (d, 1H, Ar-H), 7.38 (d, 1H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19.8 (CH_2 [THP]), 23.3 (CH_3), 25.6 (CH_2 [THP]), 29.9 (CH_2), 30.9 (CH_2 [THP]), 62.6 (O-CH_2 [THP]), 64.1

61

(O-CH₂), 65.3 (O-CH₂), 99.1 (O-CH-O [THP]), 113.7 (Ar-CH), 115.4 (Ar-C), 117.3 (Ar-CH), 132.9 (Ar-CH), 138.9 (Ar-C), 158.4 (Ar-C).

2-(3-(4-Bromo-3,5-dimethylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran



4-Bromo-3,5-dimethylphenol (20.02mmol, 4.026g) was dissolved in DMSO (50 ml). Potassium hydroxide (90.01 mmol, 5.056 g) was added. After 5 min stirring 2-(3-bromopropoxy)-tetrahydro-2H-pyran (31.04 mmol, 6.924 g) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then partitioned between water (250 ml) and dichloromethane (250 ml). The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 100 ml). The combined organic layers were washed with brine (3 x 250 ml), dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 39:1) to yield 2-(3-(4-bromo-3,5-dimethylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (6.875 g, quant.) as a colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.49-1.86 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2.05 (quint., 2H, CH₂), 2.37 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.47-3.53 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.53-3.59 (m, 1H, O-CH₂), 3.82-3.88 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.88-3.94 (m, 1H, O-CH₂), 4.03 (t, 2H, O-CH₂), 4.59 (m, 1H, O-CH-O [THP]), 6.65 (s, 2H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 19.8 (CH₂ [THP]), 24.2 (CH₃), 25.6 (CH₂ [THP]), 29.8 (CH₂), 30.8 (CH₂ [THP]), 62.5 (O-CH₂ [THP]), 64.1 (O-CH₂), 65.3 (O-CH₂), 99.1 (O-CH-O [THP]), 114.6 (Ar-CH), 118.3 (Ar-C), 139.2 (Ar-CH), 157.7 (Ar-C).

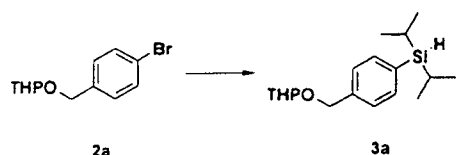
PART B



General Method

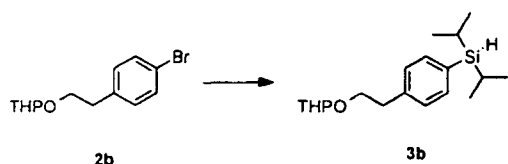
14.2 ml of a 2M isopropylmagnesium bromide solution in tetrahydrofuran (THF) was diluted with 140 ml THF and cooled to 5°C. 22.6 ml of a 2.5M solution of butyl-lithium in n-hexane was added followed by the solution of 14.2 mmol 2 in 12 ml THF. After 2 hours at 5-10°C 17.6 g chloro-diisopropyl-silane was added, the cooling bath removed and stirring continued for 2 hours. The reaction mixture was added to a solution of sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 93-99% of 3.

(RS)-Diisopropyl-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-silane



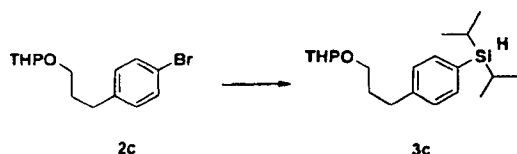
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43 (2H), 7.28 (2H), 4.73 (1H), 4.66 (1H), 4.42 (1H), 3.86 (2H), 3.49 (1H), 1.89-1.43 (6H), 1.14 (2H), 0.99 (6H), 0.92 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropyl-[4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl]-silane



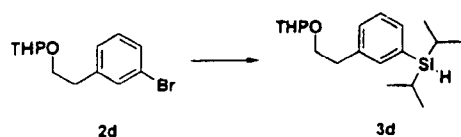
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43 (2H), 7.22 (2H), 4.60 (1H), 3.98-3.87 (2H), 3.71-3.60 (2H), 3.42 (1H), 2.91 (2H), 1.79 (1H), 1.69 (1H), 1.63-1.43 (4H), 1.21 (2H), 1.05 (6H), 0.97 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropyl-[4-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-phenyl]-silane



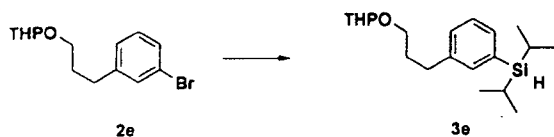
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.42 (2H), 7.19 (2H), 4.59 (1H), 3.92 (1H), 3.87 (1H), 3.78 (1H), 3.50 (1H), 3.42 (1H), 2.71 (2H), 1.94 (2H), 1.84 (1H), 1.72 (1H), 1.63-1.49 (4H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropyl-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.39 (1H), 7.34 (1H), 7.29-7.24 (2H), 4.60 (1H), 3.95 (1H), 3.92 (1H), 3.72 (1H), 3.62 (1H), 3.44 (1H), 2.91 (2H), 1.80 (1H), 1.68 (1H), 1.62-1.43 (4H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropyl-{3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-phenyl}-silane



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.83 (2H), 7.26 (1H), 7.21 (1H), 4.58 (1H), 3.92 (1H), 3.88 (1H), 3.78 (1H), 3.50 (1H), 3.40 (1H), 2.70 (2H), 1.93 (2H), 1.85 (1H), 1.73 (1H), 1.64-1.59 (4H), 1.23 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

Di-iso-propyl(2-methyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)silane

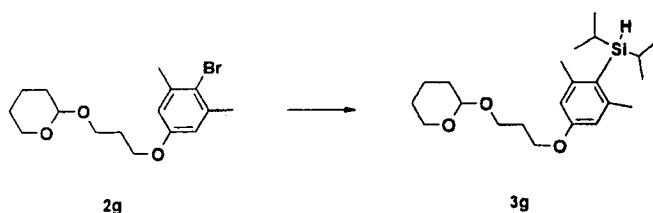


In a flame-dried flask isopropylmagnesium chloride (2.0M in THF, 30.0 mmol, 15.0 ml) was diluted with THF (150 ml) and cooled to 0°C. N-butyl lithium (1.6M in hexane, 60.0 mmol, 37.5 ml) was added. After stirring for 30 min at 0°C 2-(3-(4-bromo-3-

methylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (15.00 mmol, 4.939 g) in THF (12 ml) was added dropwise. After stirring for 2 h at 0°C chlorodiisopropylsilane (90.0 mmol, 15.4 ml) was added dropwise. The ice bath was removed and the mixture was stirred for another 2 h. Then it was poured into diluted NaHCO₃ solution and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄), and the solvent was evaporated. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 39:1) to yield di-iso-propyl(2-methyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)silane (5.167 g, 95%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.95 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.07 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.18-1.28 (m, 2H, 2 x CH), 1.49-1.86 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2.07 (quint., 2H, CH₂), 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.47-3.52 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.55-3.61 (m, 1H, O-CH₂), 3.80-3.88 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.89-3.95 (m, 1H, O-CH₂), 4.03 (t, 1H, Si-H), 4.05-4.10 (m, 2H, O-CH₂), 4.60 (m, 1H, O-CH-O [THP]), 6.70-6.75 (m, 2H, Ar-H), 7.32 (d, 1H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 11.4 (CH), 19.1 (CH₃), 19.3 (CH₃), 19.8 (CH₂ [THP]), 23.6 (CH₃), 25.6 (CH₂ [THP]), 29.9 (CH₂), 30.9 (CH₂ [THP]), 62.5 (O-CH₂ [THP]), 64.3 (O-CH₂), 64.6 (O-CH₂), 99.1 (O-CH-O [THP]), 110.9 (Ar-CH), 116.3 (Ar-CH), 124.4 (Ar-C), 137.6 (Ar-CH), 146.0 (Ar-C), 160.1 (Ar-C).

(2,6-Dimethyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)di-iso-propylsilane



In a flame dried flask 2-(3-(4-bromo-3,5-dimethylphenoxy)propoxy)tetrahydro-2H-pyran (20.02 mmol, 6.873 g) was dissolved in dry THF (150 ml) and cooled to -78°C (acetone-dry ice bath). n-Butyl lithium solution (1.6M in hexane, 22.03 mmol, 13.8 ml) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78°C iso-Pr₂SiHCl (22.03 mmol, 3.76 ml) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 40 h. Then it was poured into diluted NaHCO₃ solution and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 19:1) to give (2,6-dimethyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)di-iso-propylsilane as a colorless oil in 97% yield (7.342 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 0.92 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.14 (d, 6H, 2 x CH₃), 1.25-1.33 (m, 2H, 2 x CH), 1.49-1.86 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2.06 (quint., 2H, CH₂), 2.41 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.47-3.52 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.55-3.61 (m, 1H, O-CH₂), 3.83-3.87 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.88-3.94 (m, 1H, O-CH₂), 4.02-4.09 (m, 2H, O-CH₂), 4.11 (t, 1H, Si-H), 4.60 (m, 1H, O-CH-O [THP]), 6.56 (s, 2H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 13.7 (CH), 19.8 (CH₂ [THP]), 19.9 (CH₃), 20.4 (CH₃), 24.9 (CH₃), 25.6 (CH₂ [THP]), 29.9 (CH₂), 30.9 (CH₂ [THP]), 62.5 (O-CH₂ [THP]), 64.3 (O-CH₂), 64.6 (O-CH₂), 99.1 (O-CH-O [THP]), 113.8 (Ar-CH), 124.4 (Ar-C), 146.3 (Ar-C), 159.6 (Ar-C).

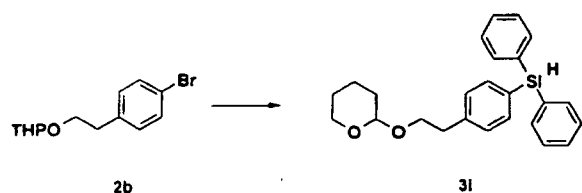
Di-tert-butyl(4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)silane



In a flame dried flask 2-(4-bromophenethoxy)tetrahydro-2H-pyran (8.81 mmol, 2.51 g) was dissolved in dry THF (35 ml) and cooled to -78°C (acetone dry ice bath). n-Butyl lithium solution (1.6M in hexane, 1.0 eq, 8.81 mmol, 5.51 ml) was added dropwise. After stirring for 1 h at -78°C (tert-Bu)₂SiHCl (3.4 eq, 30.0 mmol, 6.09 ml) was added dropwise. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature and stirred for 48 h. Then it was poured into diluted NaHCO₃ solution and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with pentane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 39:1) to give di-tert-butyl(4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)silane as a white solid in 74% yield (2.27 g).

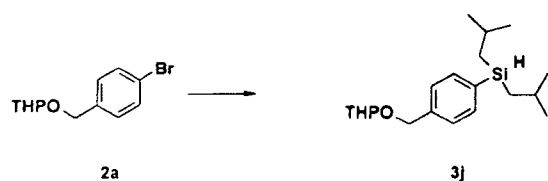
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.03 (s, 18H, Si(tBu)₂), 1.40-1.84 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2.91 (t, 2H, ³J_{H-H} = 7.4Hz, CH₂), 3.37-3.43 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3.61-3.67 (m, 2H, O-CH₂), 3.84 (s, 1H, Si-H), 3.91-3.97 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 4.59 (m, 1H, O-CH-O [THP]), 7.21 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.1Hz, Ar-H), 7.49 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.1Hz, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 19.2 (Si-C), 19.5 (CH₂ [THP]), 25.6 (CH₂ [THP]), 29.1 (CH₃), 30.8 (CH₂ [THP]), 36.5 (CH₂), 62.1 (O-CH₂ [THP]), 68.2 (O-CH₂), 98.7 (O-CH-O [THP]), 128.4 (Ar-CH), 132.9 (Ar-C), 135.9 (Ar-CH), 140.0 (Ar-C). ²⁹Si-NMR (CDCl₃, 79MHz): δ = 12.9 (¹J_{Si-H} = 187MHz). MS (ESI positive): 349.01 [M+H]⁺. HR-ESI-MS: 371.2372 [M+Na]⁺ (calc. for C₂₁H₃₆NaO₂Si: 371.2377).

(RS)-Diphenyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane



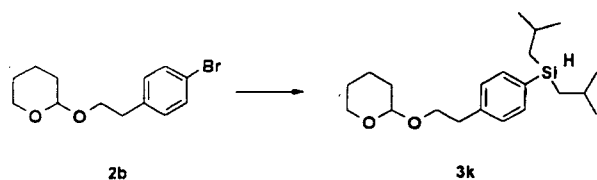
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.62 (4H), 7.55 (2H), 7.50-7.37 (6H), 7.31 (2H), 5.50 (1H), 4.64 (1H), 3.99 (1H), 3.77 (1H), 3.67 (1H), 3.49 (1H), 2.97 (2H), 1.90-1.48 (6H) ppm.

(RS)-Diisobutyl-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-silane



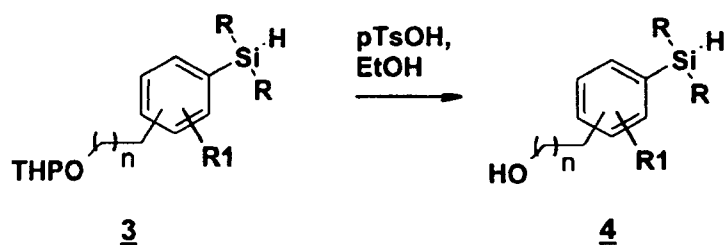
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.52 (2H), 7.35 (2H), 4.80 (1H), 4.73 (1H), 4.49 (1H), 4.38 (1H), 3.93 (1H), 3.56 (1H), 1.95-1.49 (8H), 0.94 (6H), 0.92 (6H), 0.82 (4H) ppm.

(RS)-Diisobutyl-[4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl]-silane



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45 (2H), 7.23 (2H), 4.60 (1H), 4.36 (1H), 3.95 (1H), 3.71 (1H), 3.63 (1H), 3.43 (1H), 2.91 (2H), 1.87-1.43 (8H), 0.93 (6H), 0.91 (6H), 0.81 (4H) ppm.

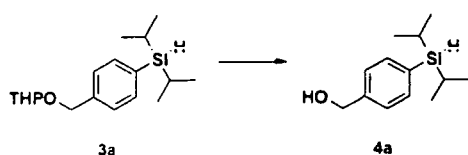
PART C



in

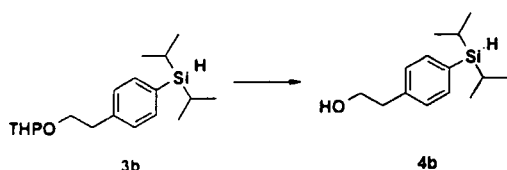
General Method

To a solution of 9.36 mmol **3** in 120 ml ethanol were added 1.61 g p-toluenesulfonic acid monohydrate and the mixture was stirred for 2 hours at 23°C. The reaction mixture was added to a solution of sodium bicarbonate extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 70-93% of **4**.
(4-Diisopropylsilyl-phenyl)-methanol



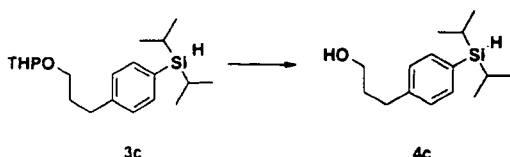
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.51 (2H), 7.35 (2H), 4.70 (2H), 3.94 (1H), 1.64 (1H), 1.23 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

2-(4-Diisopropylsilyl-phenyl)-ethanol



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.46 (2H), 7.22 (2H), 3.93 (1H), 3.88 (2H), 2.87 (2H), 1.53 (1H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

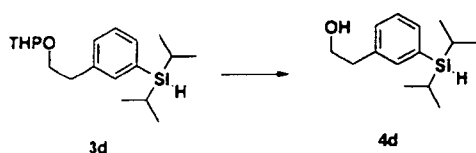
3-(4-Diisopropylsilyl-phenyl)-propan-1-ol



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.44 (2H), 7.19 (2H), 3.92 (1H), 3.69 (2H), 2.71 (2H), 1.91 (2H), 1.30 (1H), 1.21 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

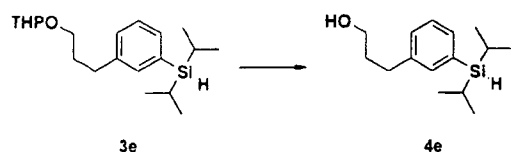
n

2-(3-Diisopropylsilyl-phenyl)-ethanol



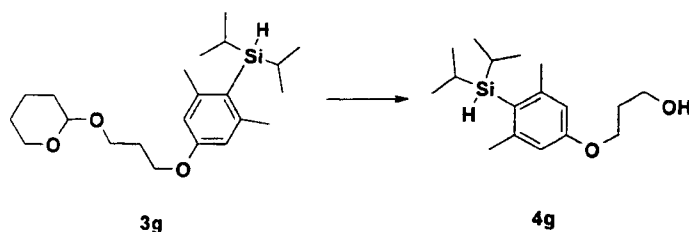
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.39 (1H), 7.37 (1H), 7.30 (1H), 7.24 (1H), 3.93 (1H), 3.87 (2H), 2.87 (2H), 1.39 (1H), 1.23 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

3-(3-Diisopropylsilyl-phenyl)-propan-1-ol



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.33 (2H), 7.26 (1H), 7.21 (1H), 3.92 (1H), 3.69 (2H), 2.71 (2H), 1.90 (2H), 1.30 (1H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propan-1-ol

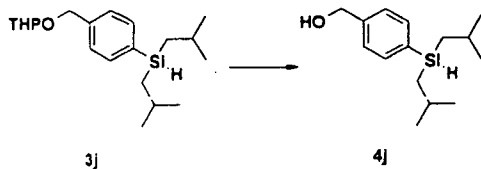


(2,6-Dimethyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)di-iso-propylsilane (5.00 mmol, 1.893 g) was dissolved in ethanol (60 ml). Pyridinium p-toluenesulfonate (PPTS, 10 mol%, 0.50 mmol, 126 mg) was added and the resulting solution was stirred for 3 h at 55°C. Then the reaction mixture was poured into diluted NaHCO_3 solution and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 4:1) to give 3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propan-1-ol in 72% yield (1.062 g).

n

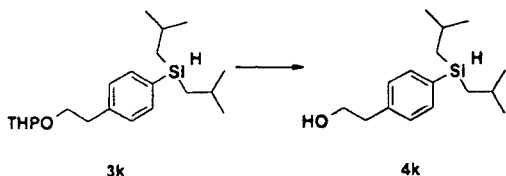
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.91 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.14 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.19-1.33 (m, 2H, 2 x CH), 1.80 (br s, 1H, OH), 2.03 (quint., 2H, CH_2), 2.41 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.86 (t, 2H, O- CH_2), 4.11 (t, 2H, O- CH_2), 4.12 (t, 1H, Si-H), 6.56 (s, 2H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 12.7 (CH), 19.9 (CH_3), 20.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 32.2 (CH_2), 60.9 (O- CH_2), 65.5 (O- CH_2), 113.7 (Ar-CH), 125.0 (Ar-C), 146.4 (Ar-C), 159.3 (Ar-C).

(4-Diisobutylsilanyl-phenyl)-methanol



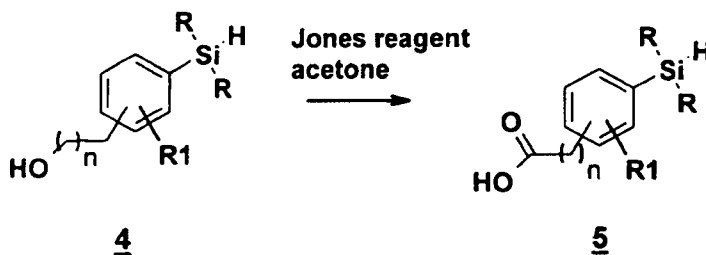
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.59 (2H), 7.39 (2H), 4.74 (2H), 4.43 (1H), 1.79 (2H), 1.68 (1H), 0.99 (6H), 0.97 (6H), 0.87 (4H) ppm.

2-(4-Diisobutylsilanyl-phenyl)-ethanol



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.53 (2H), 7.26 (2H), 4.42 (1H), 3.92 (2H), 2.92 (2H), 1.80 (2H), 1.51 (1H), 0.97 (6H), 0.99 (6H), 0.87 (4H) ppm.

PART D

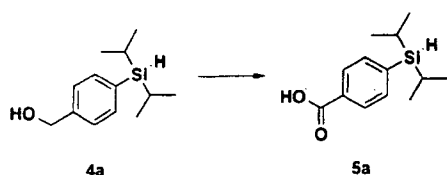


General Method

in

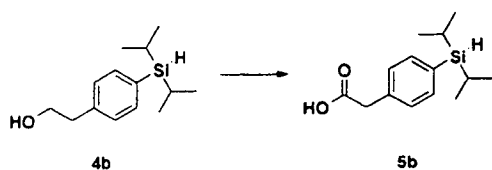
To a solution of 2 mmol **4** in 14 ml acetone was added at 0°C 2.25 ml of Jones reagent. After 15 minutes water was added and the mixture extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 52-70% of **5**.

4-Diisopropylsilylanyl-benzoic acid



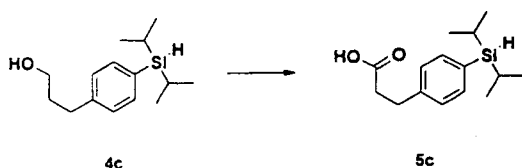
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.07 (2H), 7.64 (2H), 3.99 (1H), 1.27 (2H), 1.08 (6H), 0.99 (6H) ppm.

(4-Diisopropylsilylanyl-phenyl)-acetic acid



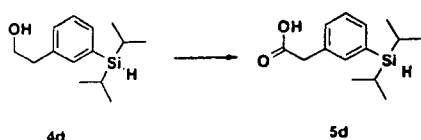
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.48 (2H), 7.28 (2H), 3.93 (1H), 3.65 (2H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

3-(4-Diisopropylsilylanyl-phenyl)-propionic acid



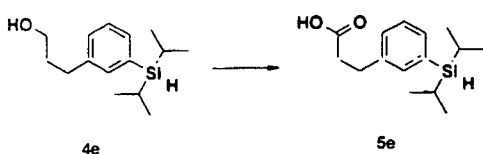
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.45 (2H), 7.20 (2H), 3.93 (1H), 2.97 (2H), 2.70 (2H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

(3-Diisopropylsilylanyl-phenyl)-acetic acid



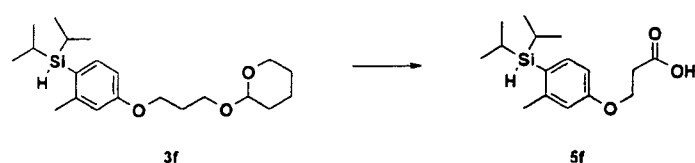
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45-7.39 (2H), 7.34-7.30 (2H), 3.93 (1H), 3.65 (2H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm.

3-(3-Diisopropylsilyl-phenyl)-propionic acid



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.37 (1H), 7.35 (1H), 7.28 (1H), 7.22 (1H), 3.92 (1H), 2.96 (2H), 2.69 (2H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanoic acid

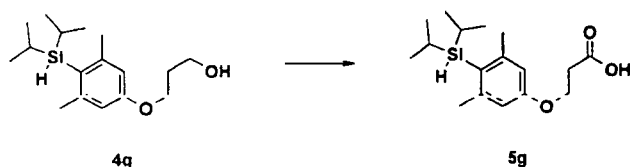


Di-iso-propyl(2-methyl-4-(3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propoxy)phenyl)silane (5.00 mmol, 1.821 g) was dissolved in ethanol (60 ml). p-Toluenesulfonic acid (1.0 eq, 5.00 mmol, 861 mg) was added and the reaction mixture stirred for 4 h at room temperature. Then it was poured into diluted NaHCO_3 solution and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was dissolved in acetone (30 ml) and cooled to 0°C (ice bath). Jones reagent (8M, 6.0 eq., 30.0 mmol, 3.75 ml) was added slowly drop by drop. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C , then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water (3x) and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate / acetic acid 90:9:1) to give 3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanoic acid as a white solid in 61% yield (895 mg).

n

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.95 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.07 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.18-1.30 (m, 2H, 2 x CH), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.85 (t, 2H, CH_2), 4.04 (t, 1H, Si-H), 4.25 (t, 2H, O- CH_2), 6.70-6.75 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (d, 1H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.4 (CH), 19.0 (CH_3), 19.3 (CH_3), 23.6 (CH_3), 34.5 (CH_2), 62.8 (O- CH_2), 110.9 (Ar-CH), 116.3 (Ar-CH), 125.2 (Ar-C), 137.7 (Ar-CH), 146.2 (Ar-C), 159.4 (Ar-C), 177.1 (C=O).

3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanoic acid



3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propan-1-ol (2.00 mmol, 589 mg) was dissolved in acetone (12 ml) and cooled to 0°C (ice bath). Jones reagent (8M, 6.0 eq., 12.0 mmol, 1.50 ml) was added slowly drop by drop. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C, then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water (3x) and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate / acetic acid 90:9:1) to give 3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanoic acid as a white solid in 72% yield (447 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.93 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.16 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.25-1.37 (m, 2H, 2 x CH), 2.43 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.84 (t, 2H, CH_2), 4.14 (t, 1H, Si-H), 4.24 (t, 2H, O- CH_2), 6.58 (s, 2H, Ar-H), 9.72 (br s, 1H, CO_2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 12.7 (CH), 19.9 (CH_3), 20.4 (CH_3), 24.9 (CH_3), 34.6 (CH_2), 62.5 (O- CH_2), 113.8 (Ar-CH), 125.2 (Ar-C), 146.4 (Ar-C), 158.9 (Ar-C), 177.5 (C=O).

2-(4-(Di-tert-butylsilyl)phenyl)acetic acid



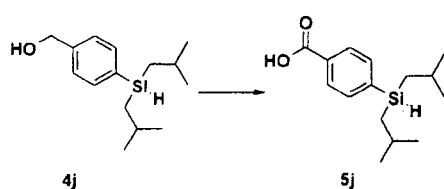
Di-tert-butyl(4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)silane (4.00 mmol, 1.39 g) was dissolved in ethanol (50 ml). *p*-Toluenesulfonic acid (1.0 eq, 4.00 mmol, 689 mg) was added and

n

the reaction mixture stirred for 4 h at room temperature. Then it was poured into diluted NaHCO_3 solution and the aqueous phase extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was dissolved in acetone (25 ml) and cooled to 0°C (ice bath). Jones reagent (8M, 6.0 eq., 24.0 mmol, 3.0 ml) was added slowly drop by drop. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C , then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water (3x) and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate / acetic acid 90:9:1) to give 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetic acid as a white solid in 80% yield (894 mg).

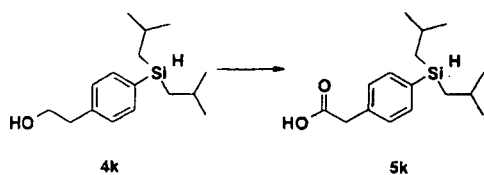
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.04 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.65 (s, 2H, CH_2), 3.85 (s, 1H, Si-H), 7.27 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8\text{Hz}$, Ar-H), 7.54 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8.1\text{Hz}$, 2H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19.2 (Si-C), 29.1 (CH_3), 41.2 (CH_2), 128.6 (Ar-CH), 134.0 (Ar-C), 134.7 (Ar-C), 136.2 (Ar-CH), 177.7 (CO_2H). $^{29}\text{Si-NMR}$ (CDCl_3 , 79MHz): δ = 12.9 ($^1J_{\text{Si-H}} = 185\text{MHz}$). MS (ESI negative): 277.03 $[\text{M-H}]^-$. HR-ESI-MS: 233.1735 $[\text{M-H}]^- - \text{CO}_2$ (calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{Si}$: 233.1726).

4-Diisobutylsilanyl-benzoic acid



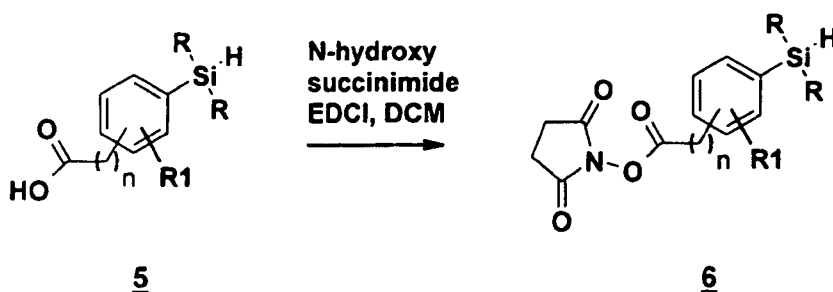
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.07 (2H), 7.67 (2H), 4.43 (1H), 1.75 (2H), 0.94 (6H), 0.93 (6H), 0.86 (4H) ppm.

(4-Diisobutylsilanyl-phenyl)-acetic acid



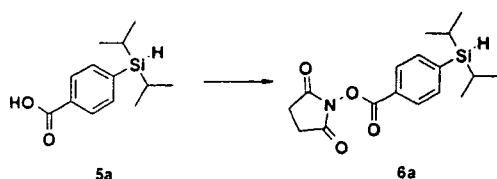
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.50 (2H), 7.27 (2H), 4.37 (1H), 3.65 (2H), 1.74 (2H), 0.94 (6H), 0.93 (6H), 0.82 (4H) ppm.

in

PART E**General Method**

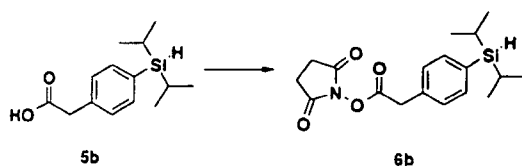
To a solution of 600 μmol **5** in 6 ml dichloro-methane were added 76 mg N-hydroxy-succinimide, 126 mg (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimide hydrochloride and the mixture was stirred for 16 hours at 23°C. After addition of water and extraction with dichloro-methane the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. After filtration and solvent evaporation the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 73-99% of **6**.

4-Diisopropylsilylanyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.09 (2H), 7.67 (2H), 3.99 (1H), 2.91 (4H), 1.27 (2H), 1.07 (6H), 0.98 (6H) ppm.

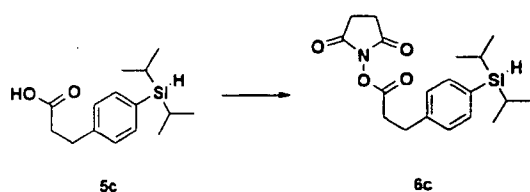
(4-Diisopropylsilylanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.51 (2H), 7.32 (2H), 3.93 (3H), 2.83 (4H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

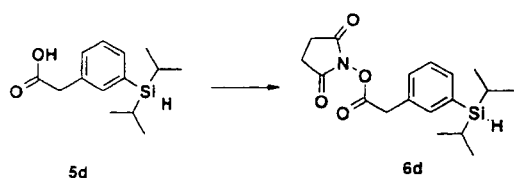
n

3-(4-Diisopropylsilyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



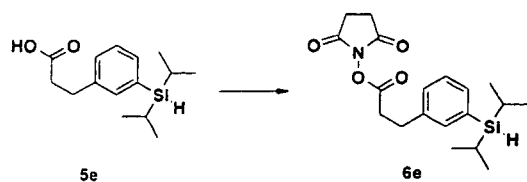
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.46 (2H), 7.21 (2H), 3.92 (1H), 3.06 (2H), 2.93 (2H), 2.85 (4H), 1.21 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

(3-Diisopropylsilyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.46 (2H), 7.35 (2H), 3.94 (3H), 2.83 (4H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

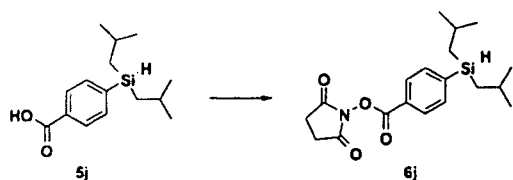
3-(3-Diisopropylsilyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.38 (1H), 7.35 (1H), 7.30 (1H), 7.23 (1H), 3.92 (1H), 3.05 (2H), 2.92 (2H), 2.85 (4H), 1.22 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

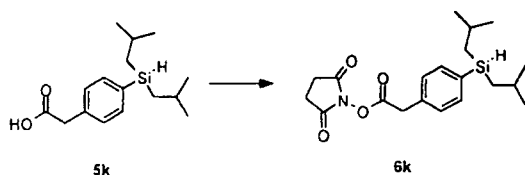
4-Diisobutylsilyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

n



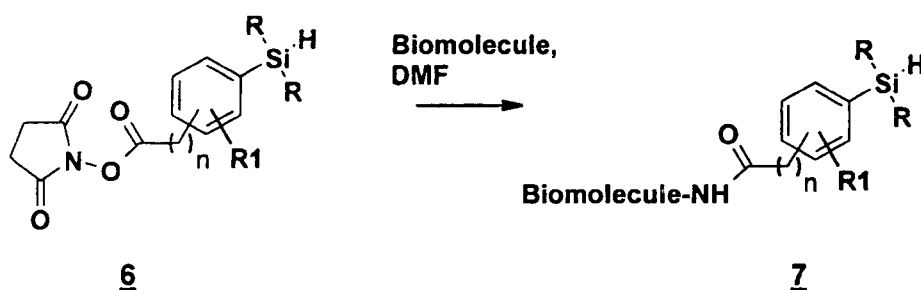
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.08 (2H), 7.69 (2H), 4.41 (1H), 2.91 (4H), 1.73 (2H), 0.93 (6H), 0.91 (6H), 0.86 (4H) ppm.

(4-Diisobutylsilylphenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.53 (2H), 7.32 (2H), 4.38 (1H), 3.93 (2H), 2.83 (4H), 1.74 (2H), 0.93 (6H), 0.92 (6H), 0.82 (4H) ppm.

PART F1



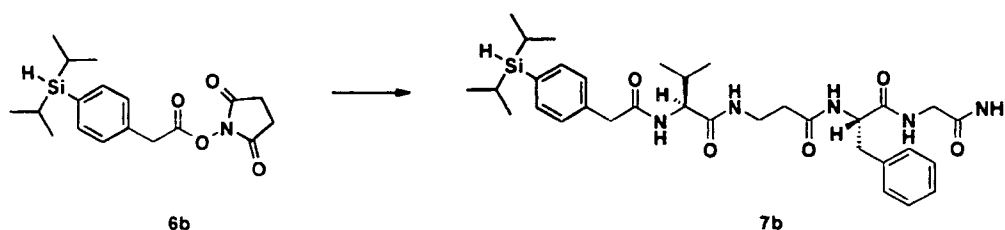
General Method

0.05 mmol biomolecule or resin bound protected peptide suspended in 2 ml DMF was treated with 0.15 mmol silane active ester 6 for 12 h. The reaction mixture was filtered and in case of the resin bound product, the resin was washed with DMF and dichloromethane. After cleavage from the resin with 1 ml of a mixture of 85% TFA, 5% water, 5% phenol, and 5% triisopropylsilane, the product was precipitated with MTBE and purified by HPLC to give 12% of 7. Reaction mixtures

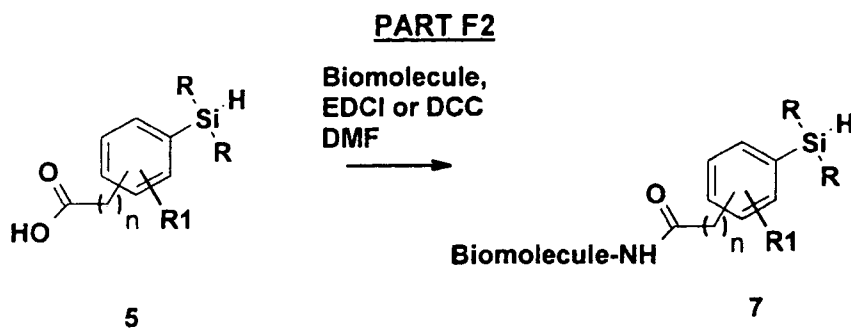
n

with soluble biomolecules were evaporated and the residue was purified by column chromatography.

4-(Diisopropylsilyl)-phenyl)-acetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 624.27



General Method

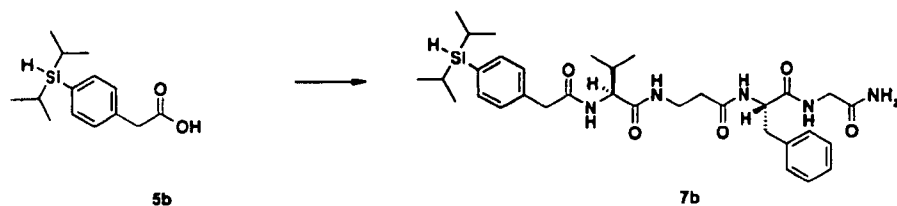
0.05 mmol biomolecule or resin bound protected peptide suspended in 2 ml DMF was treated with 0.15 mmol silane acid 5, 57 mg (0.15 mmol) HBTU, 23 mg (0.15 mmol) HOBT and 26 μ l (0.15 mmol) diisopropyl ethyl amine for 12 h. The reaction mixture was filtered and the resin was washed with DMF and dichloromethane. After cleavage from the resin with 1 ml of a mixture of 85% TFA, 5% water, 5% phenol, and 5% triisopropylsilane, the product was precipitated with MTBE and purified by HPLC to give 6-61% of **7**.

4-(Diisopropylsilyl)-phenyl)-acetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂

46

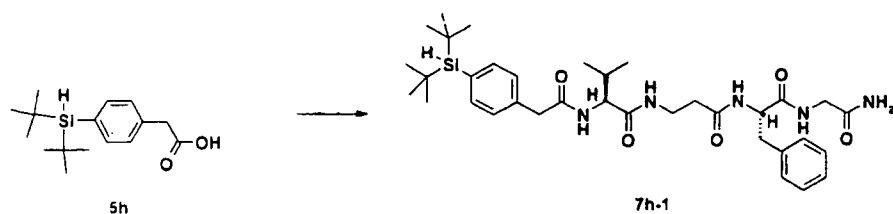
WO 2008/040441

PCT/EP2007/008044



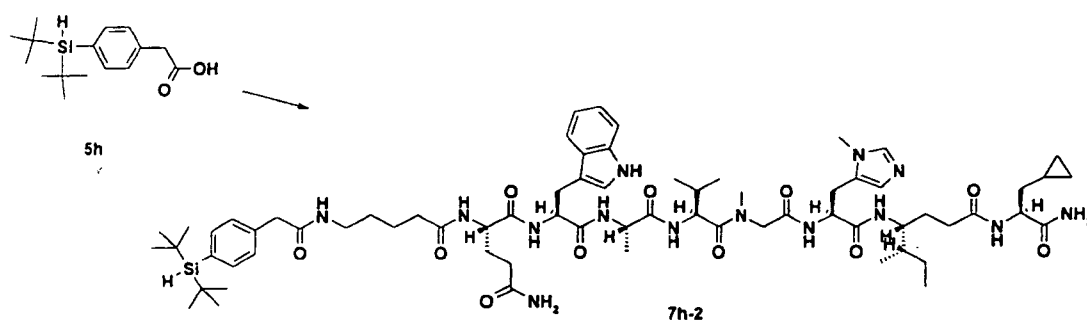
MS (ES⁺): 624.27

4-(Di-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 652.00

4-(Di-tert-Butylsilyl)-phenylacetyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-methylheptanoyl]-Cpa-NH₂

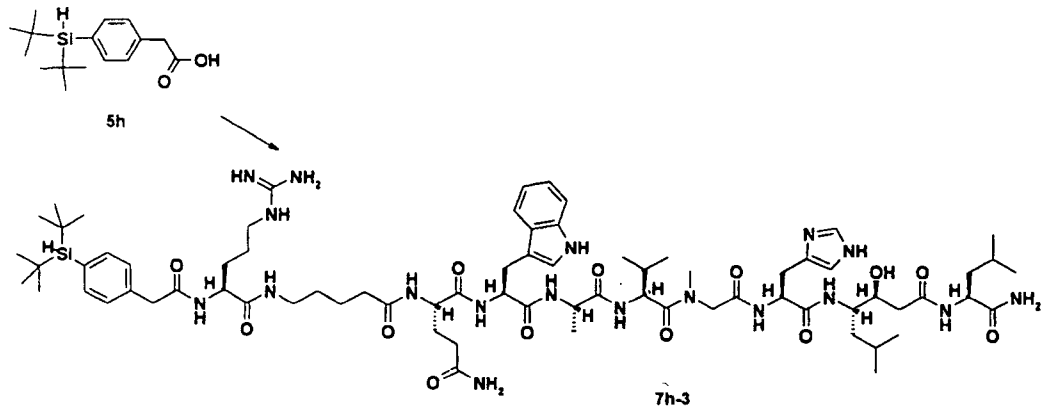


MS (ES⁺): 1335.89

4-(Di-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂

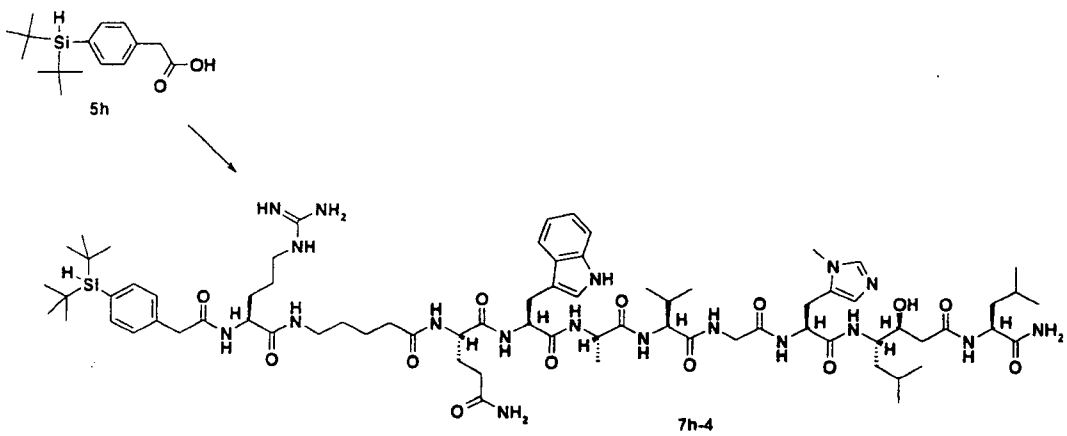
67

n



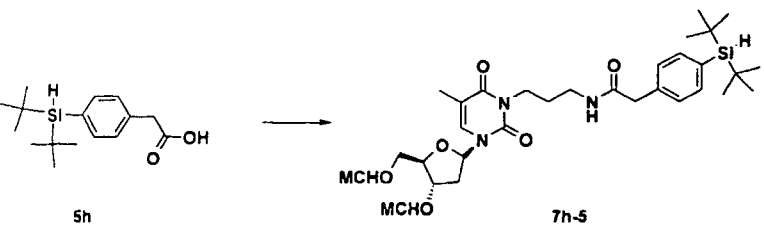
MS (ES+): 1495.94

4-(Di-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂



MS (ES+): 1495.94

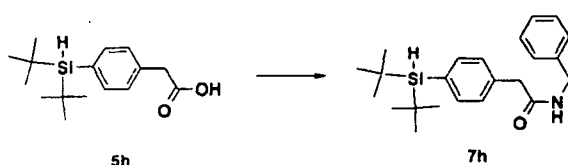
2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide



n

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.57 (2H), 7.50 (1H), 7.33 (2H), 6.68 (1H), 6.25 (1H), 4.52 (1H), 3.88 (3H), 3.60 (2H), 3.48 (2H), 3.18 (3H), 3.17 (3H), 3.13 (1H), 2.27 (1H), 2.09 (1H), 1.89 (3H), 1.81-1.42 (20 H), 1.06 (18H) ppm.

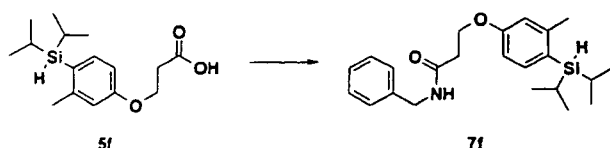
N-benzyl-2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetamide



(Di-tert-butylsilyl)phenylacetic acid (0.800 mmol, 223 mg), was dissolved in dry dichloromethane (8.0 ml). Benzyl amine (1.3 eq, 1.04 mmol, 0.11 ml) and N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 eq, 1.12 mmol, 215 mg) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with water and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 4:1) to give 194 mg of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetamide (66%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.63 (s, 2H, CH_2), 3.85 (s, 1H, Si-H), 4.43 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8\text{Hz}$, N- CH_2), 5.66 (br s, 1H, NH), 7.15 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8\text{Hz}$, Ar-H), 7.22-7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.55 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.8\text{Hz}$, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19.1 (Si-C), 29.0 (CH_3), 43.8 (CH_2), 44.1 (CH_2), 127.5 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 128.7 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 134.8 (Ar-C), 135.6 (Ar-C), 136.6 (Ar-CH), 138.2 (Ar-C), 170.9 (CONH). $^{29}\text{Si-NMR}$ (CDCl_3 , 79MHz): δ = 12.9 ($^1J_{\text{Si-H}} = 186\text{MHz}$). MS (ESI positive): 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-EI-MS: 367.2325 $[\text{M}]^+$ (calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: 367.2331).

N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide



3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanoic acid (0.80 mol, 236 mg) was dissolved in dry dichloromethane (8 ml). N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 eq,

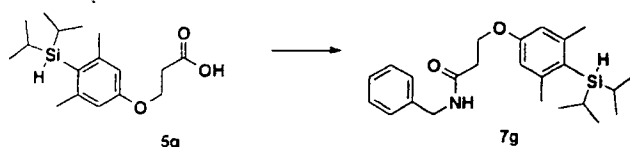
n

1.12 mmol, 215 mg) and benzyl amine (1.3 eq, 1.04 mmol, 0.11 ml) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with water and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 3:2) to give 245 mg of N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide (80%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.96 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.07 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.18-1.30 (m, 2H, 2 x CH), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.70 (t, 2H, CH_2), 4.04 (t, 1H, Si-H), 4.29 (t, 2H, O- CH_2), 4.49 (d, 2H, N- CH_2), 6.20 (br s, 1H, NH), 6.67-6.71 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.35 (m, 6H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11.8 (CH), 19.5 (CH_3), 19.7 (CH_3), 24.0 (CH_3), 37.4 (CH_2), 44.2 (N- CH_2), 64.4 (O- CH_2), 111.3 (Ar-CH), 116.8 (Ar-CH), 125.8 (Ar-C), 128.1 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 129.3 (Ar-CH), 138.1 (Ar-CH), 138.7 (Ar-C), 146.7 (Ar-C), 159.7 (Ar-C), 171.1 (C=O).

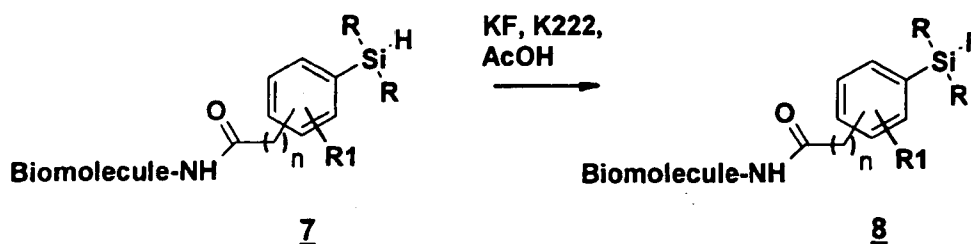
N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide



3-(4-(Di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanoic acid (0.80 mol, 247 mg) was dissolved in dry dichloromethane (8 ml). N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 eq, 1.12 mmol, 215 mg) and benzyl amine (1.3 eq, 1.04 mmol, 0.11 ml) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with water and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 2:1) to give 212 mg of N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide (67%) as a white solid.

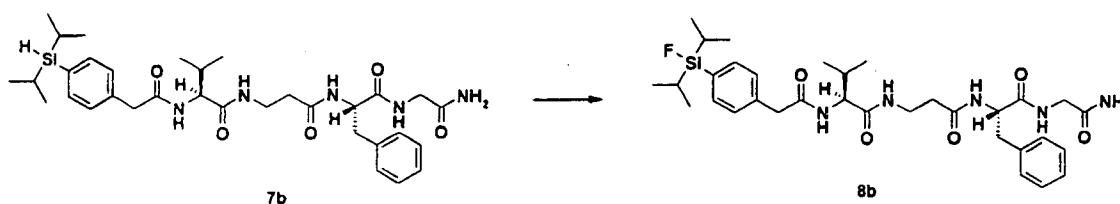
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.91 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.14 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.23-1.33 (m, 2H, 2 x CH), 2.40 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.69 (t, 2H, CH_2), 4.11 (t, 1H, Si-H), 4.27 (t, 2H, O- CH_2), 4.48 (d, 2H, N- CH_2), 6.21 (br s, 1H, NH), 6.52 (s, 2H, Ar-H), 7.25-7.35 (m, 5H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 12.7 (CH), 19.9 (CH_3), 20.4 (CH_3), 25.0 (CH_3), 37.0 (CH_2), 43.8 (N- CH_2), 63.8 (O- CH_2), 113.8 (Ar-CH), 125.5 (Ar-C), 127.6 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 138.3 (Ar-C), 146.5 (Ar-C), 158.7 (Ar-C), 170.7 (C=O).

gp

PART G**General Method**

2 mg (3.21 μM) silane **7** were solved in 320 μl THF and treated with 0.19 mg (3.21 μM) KF, 1.21 mg (3.21 μM) K222, 0.44 mg (3.21 μM) K_2CO_3 and 0.55 μl acetic acid. The reaction mixture was stirred at 50°-70°C for 30 – 60 min and followed by HPLC to give 50-90% conversion to **8**.

[4-(fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid - Val- β Ala-Phe-Gly-amide

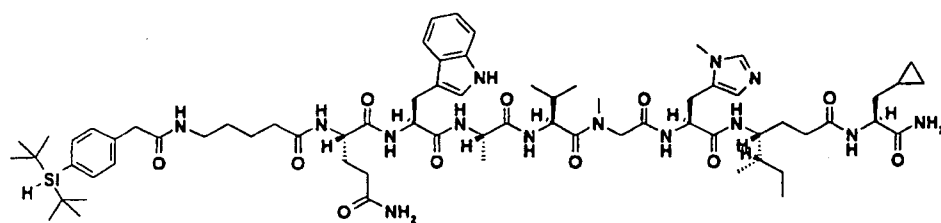


MS (ES⁺): 642.12

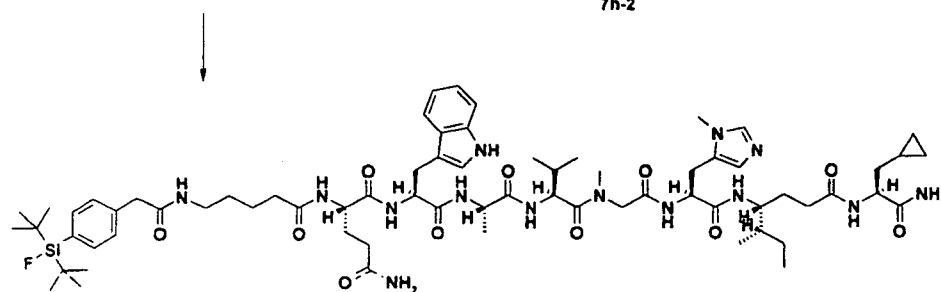
4-(Fluordi-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-methylheptanoyl]-Cpa-NH₂

al

n



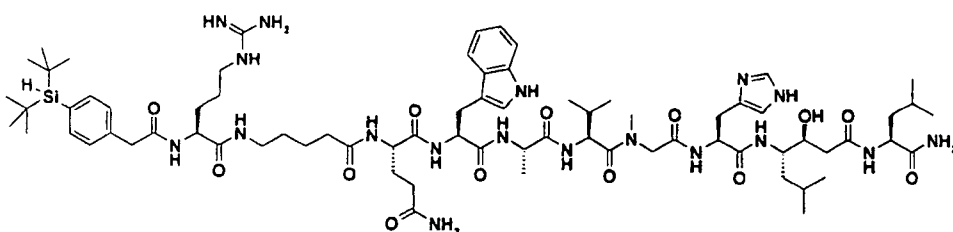
7h-2



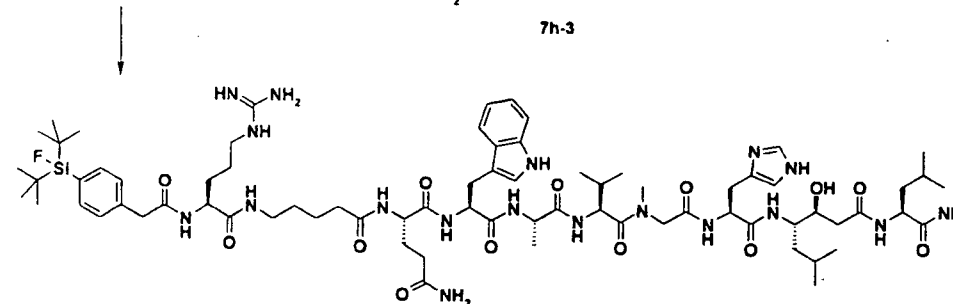
8h-2

MS (ES⁺): 1353.78

4-(Fluor-di-tert-butylsilanyl)-phenylacetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂



7h-3



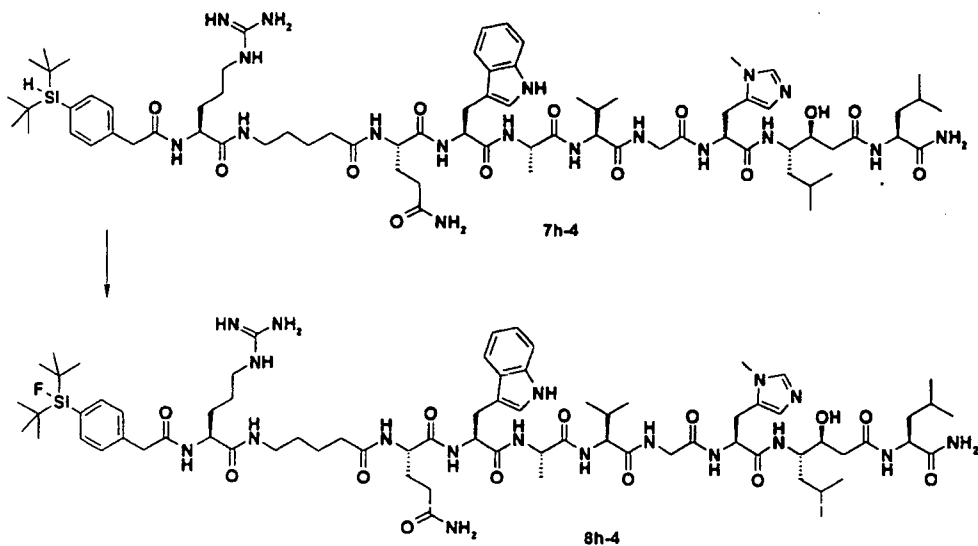
8h-3

MS (ES⁺): 1513.92

4-(Fluor-di-tert-butylsilanyl)-phenylacetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

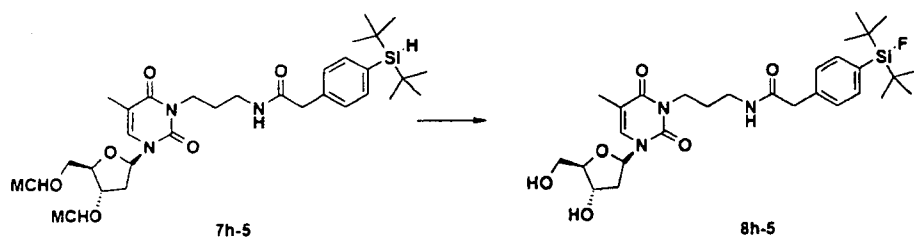
92

1



MS (ES⁺): 1513.92

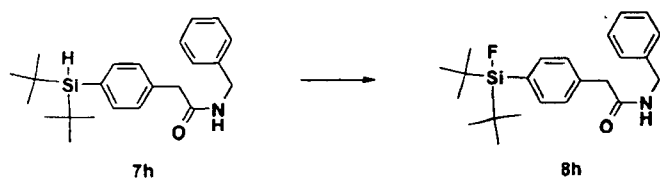
2-[4-(Di-tert-butyl-fluoro-silanyl)-phenyl]-N-{3-[(R)-3-((4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxy-methyl-tetrahydro-furan-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-propyl}-acetamide



¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.58 (3H), 7.34 (2H), 6.67 (1H), 6.21 (1H), 4.35 (1H), 3.84 (3H), 3.69 (2H), 3.47 (2H), 3.31 (1H), 3.10 (3H), 2.15 (4H), 1.84 (3H), 1.70 (2H), 1.04 (18H) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -187.27

N-Benzyl-2-(4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenyl)acetamide

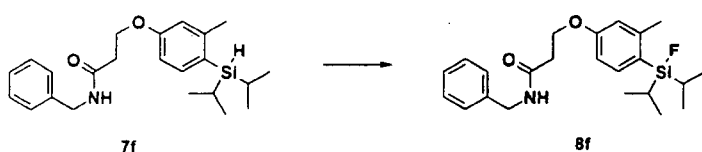


in

N-Benzyl-2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetamide (0.300 mmol, 110 mg) was dissolved in dry THF (3.0 ml). Acetic acid (3.0 eq, 0.900 mmol, 52 μ l), Kryptofix® 2.2.2 (1.5 eq, 0.450 mmol, 169 mg) and then spray-dried potassium fluoride (1.5 eq, 0.450 mmol, 26.1 mg) were added. The reaction mixture was heated under reflux for 4 h. Solvents were removed and the residue was purified by column chromatography (dichloromethane / methanol 99:1) to give 113 mg of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butylfluorosilyl)phenyl)acetamide (98%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.05 (d, 18H, $^4J_{\text{H-F}}$ = 1.0Hz, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.63 (s, 2H, CH_2), 4.43 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.6Hz, N- CH_2), 5.64 (br s, 1H, NH), 7.16 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.1Hz, Ar-H), 7.24-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.59 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7.8Hz, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20.4 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 12.4Hz, Si-C), 27.5 (CH_3), 43.8 (CH_2), 44.1 (CH_2), 127.6 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 132.9 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 13.9Hz, Ar-C), 134.8 (Ar-CH), 136.4 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 170.7 (CONH). $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 376MHz): δ = -188.8. $^{29}\text{Si-NMR}$ (CDCl_3 , 79MHz): δ 13.9 ($^1J_{\text{Si-F}}$ = 298MHz). MS (ESI positive): 386.2 [M+H]. HR-EI-MS: 385.2228 [M] $^+$ (calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FNOSi}$: 385.2237).

N-benzyl-3-(4-(fluorodi-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide



N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide (0.300 mmol, 115 mg) was dissolved in dry THF (3.0 ml). Acetic acid (3.0 eq, 0.900 mmol, 52 μ l), Kryptofix® 2.2.2 (1.5 eq, 0.450 mmol, 169 mg) and then spray-dried potassium fluoride (1.5 eq, 0.450 mmol, 26.1 mg) were added. The reaction mixture was heated under reflux for 4 h. Solvents were removed and the residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 3:2) to give 56.1 mg of N-benzyl-3-(4-(fluorodi-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide (47%) as a white solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0.98 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.09 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.22-1.33 (m, 2H, 2 x CH), 2.40 (d, 3H, CH_3), 2.70 (t, 2H, CH_2), 4.30 (t, 2H, O- CH_2), 4.49 (d, 2H, N- CH_2), 6.14 (br s, 1H, NH), 6.70-6.73 (m, 2H, Ar-H), 7.27-7.38 (m, 6H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 13.3 (d, CH), 17.0 (CH_3), 17.2 (d, CH_3), 23.3 (d, CH_3), 37.0 (CH_2), 43.8 (N- CH_2), 64.0 (O- CH_2), 110.9 (Ar-CH), 116.7 (Ar-CH), 123.0 (d, Ar-C), 127.7 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 138.4 (d,

n

Ar-CH), 138.3 (Ar-C), 145.9 (Ar-C), 159.8 (Ar-C), 170.5 (C=O). ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376MHz): $\delta = -183.6$.

N-benzyl-3-(4-(fluorodi-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide

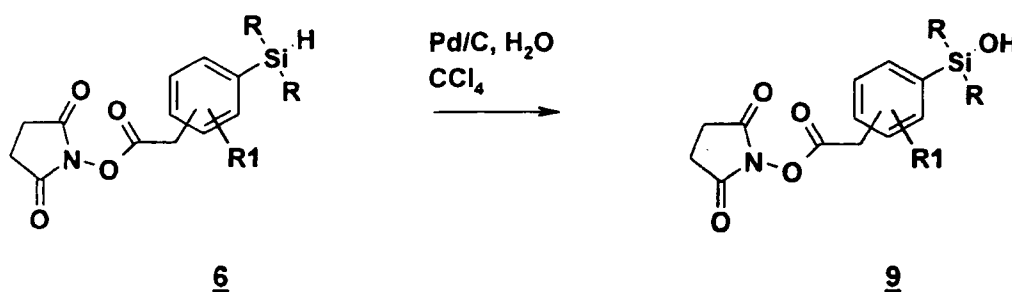


N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide (0.20 mmol, 79.5 mg) was dissolved in dry THF (2.0 ml). Acetic acid (5.0 eq, 1.00 mmol, 57 μl), Kryptofix[®] 2.2.2 (2.5 eq, 0.50 mmol, 188 mg) and then spray-dried potassium fluoride (2.5 eq, 0.50 mmol, 29.1 mg) were added. The reaction mixture was heated under reflux for 16 h. Solvents were removed and the residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 2:1) to give 67.5 mg of N-benzyl-3-(4-(fluorodi-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy) propanamide (81%) as a white solid.

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 0.96$ (d, 6H, 2 x CH_3), 1.15 (d, 6H, 2 x CH_3), 1.23-1.35 (m, 2H, 2 x CH), 2.38 (d, 3H, CH_3), 2.69 (t, 2H, CH_2), 4.28 (t, 2H, O- CH_2), 4.49 (d, 2H, N- CH_2), 6.16 (br s, 1H, NH), 6.52 (s, 2H, Ar-H), 7.27-7.34 (m, 5H, Ar-H). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 15.2$ (d, CH), 17.5 (d, CH_3), 17.8 (CH_3), 24.1 (d, CH_3), 37.0 (CH_2), 43.8 (N- CH_2), 63.8 (O- CH_2), 114.3 (Ar-CH), 123.7 (d, Ar-C), 127.6 (Ar-CH), 127.8 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 138.3 (Ar-C), 146.4 (Ar-C), 159.2 (Ar-C), 170.6 (C=O). ^{19}F -NMR (CDCl_3 , 376MHz): $\delta = -176.9$.

EXAMPLE II

PART A



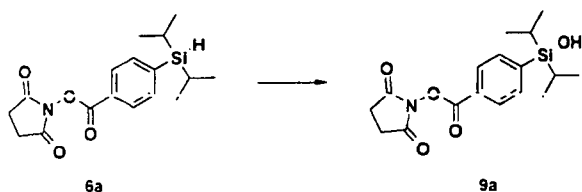
General Method

05

n

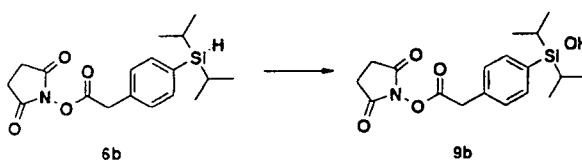
To a solution of 399 μmol **6** in 1.68 ml tetrachloromethane was added 7.27 mg palladium (10% on charcoal) and the mixture stirred for 16 hours at 23°C. 72 μl water were added and stirring was continued for additional 75 hours at 23°C. Sodium sulfate was added and after filtration the solvent was evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give 64-84% of **9**.

4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



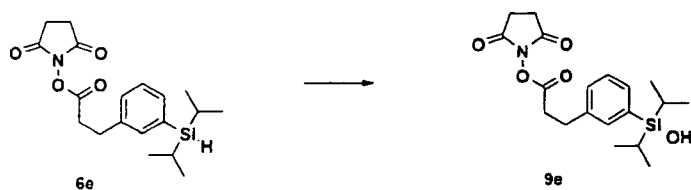
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.11 (2H), 7.71 (2H), 2.92 (4H), 1.87 (1H), 1.24 (2H), 1.05 (6H), 0.96 (6H) ppm.

[4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

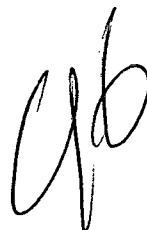


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.55 (2H), 7.35 (2H), 3.94 (2H), 2.83 (4H), 1.80 (1H), 1.21 (2H), 1.05 (6H), 0.97 (6H) ppm.

3-[3-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

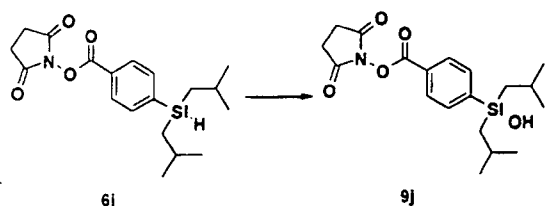


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45 (1H), 7.41 (1H), 7.31 (1H), 7.25 (1H), 3.09 (2H), 2.93 (2H), 2.84 (4H), 1.21 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.



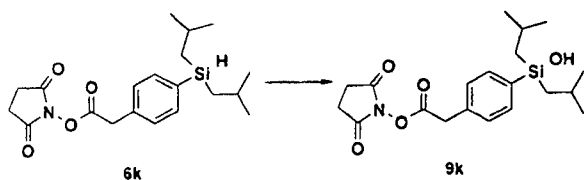
n

4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.11 (2H), 7.73 (2H), 2.91 (4H), 1.79 (2H), 1.60 (1H), 0.92 (6H), 0.89 (6H), 0.86 (4H) ppm.

[4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.57 (2H), 7.34 (2H), 3.94 (2H), 2.83 (4H), 1.82 (2H), 0.93 (6H), 0.91 (6H), 0.84 (4H) ppm.

2-(4-(Di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetic acid



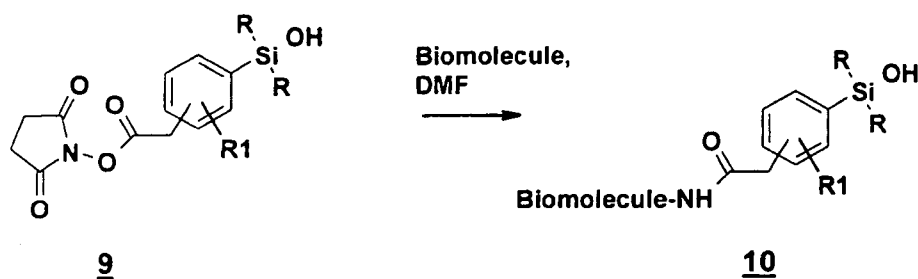
Di-tert-butyl(4-(2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)ethyl)phenyl)silanol (1.00 mmol, 365 mg) was dissolved in ethanol (12 ml). p-Toluenesulfonic acid (1.0 eq, 1.00 mmol, 172.2 mg) was added and the reaction mixture stirred for 4 h at room temperature. Then it was poured into diluted NaHCO_3 solution and the aqueous phase extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed. The residue was dissolved in acetone (6 ml) and cooled to 0°C (ice bath). Jones reagent (8M, 6.0 eq, 6.00 mmol, 0.75 ml) was added slowly drop by drop. The reaction mixture was stirred for 15 min at 0°C , then quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with water (2x) and brine, dried over Na_2SO_4 and solvents were removed.

n

The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate / acetic acid 85:14:1) to give 2-(4-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetic acid as a white solid in 77% yield (227 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.66 (s, 2H, CH_2), 7.29 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.1Hz, Ar-H), 7.61 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.1Hz, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20.5 (Si-C), 28.1 (CH_3), 41.1 (CH_2), 128.5 (Ar-CH), 134.2 (Ar-C), 134.9 (Ar-CH), 135.0 (Ar-C), 177.0 (CO_2H). $^{29}\text{Si-NMR}$ (CDCl_3 , 79MHz): δ = 4.0. MS (ESI positive): 294.97 $[\text{M}+\text{H}]^+$. MS (ESI negative): 293.02 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HR-ESI-MS: 249.1679 $[\text{M}-\text{H}]^- - \text{CO}_2$ (calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{OSi}$: 249.1680).

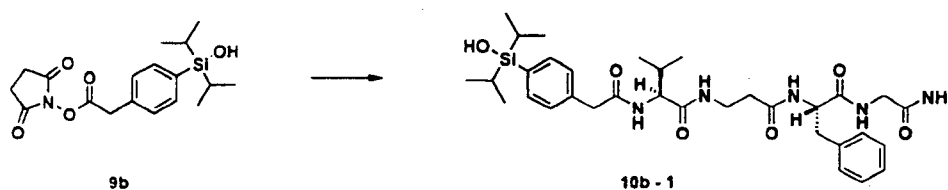
PART B



General Method

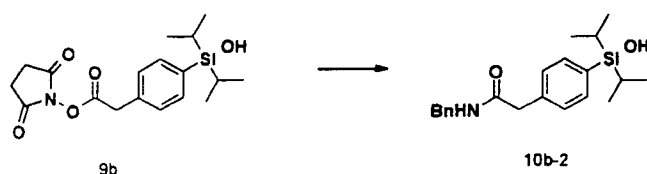
0.05 mmol biomolecule or resin bound protected peptide suspended in 2 ml DMF was treated with 0.15 mmol silanol active ester **9** for 12 h. The reaction mixture was filtered and in case of the resin bound product, the resin was washed with DMF and dichloromethane. After cleavage from the resin with 1 ml of a mixture of 85% TFA, 5% water, 5% phenol, and 5% triisopropylsilane, the product was precipitated with MTBE and purified by HPLC to give 12-45% of **10**. Reaction mixtures with soluble biomolecules were evaporated and the residue was purified by column chromatography to give 68-80% of **10**.

4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenylacetyl-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2



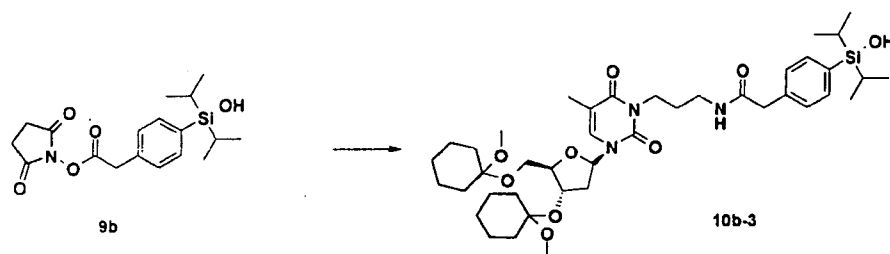
MS (ES⁺): 640.29

N-Benzyl-2-[4-(hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetamide



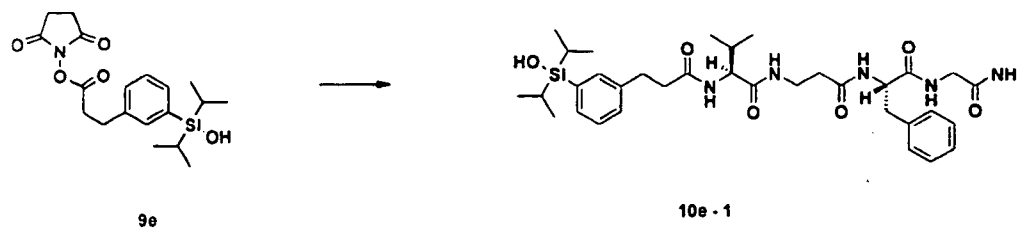
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.55 (d, ³J=8.0, 2H, aryl), 7.30 – 7.24 (m, 5H, aryl), 7.16 (d, ³J=8.0, 2H, aryl), 5.66 (bs, 1H, NH), 4.43 (d, ³J=5.8, 2H, CH₂-N), 3.63 (s, 2H, CH₂), 1.21 (sept, ³J=7.3 Hz, 2H, Si-CH), 1.05 (d, ³J=7.3 Hz, CH₃-Si, 6H), 0.97 (d, ³J=7.3 Hz, CH₃-Si, 6H) ppm. ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.7, 138.0, 135.8, 134.8, 134.6, 128.7, 128.65, 127.4, 43.9, 43.6, 17.2, 16.9, 12.4. ²⁹Si-NMR (79,4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41. IR (KBr) = 3280, 2943, 2863, 1648, 1556. MS (ESI⁺): m/z (%) = 356 (M+1, 80%), 151 (34%), 126 (100%), 101 (58%). HRMS calcd for C₂₁H₂₉O₂NSi 355.1967, found 355.1973.

2-[4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-N-(3-{(R)-3-[(4S,5R)-4-(1-methoxy-cyclohexyloxy)-5-(1-methoxy-cyclohexyloxymethyl)-tetrahydro-furan-2-yl]-5-methyl-2,6 dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl}-propyl)-acetamide

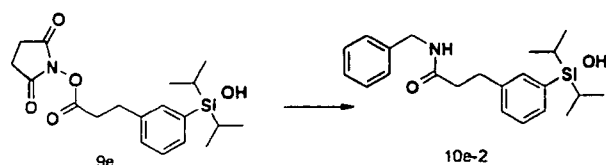


¹H-NMR (400 MHz, MeOD): δ = 7.62 (1H), 7.40 (2H), 7.29 (2H), 6.26 (1H), 4.54 (1H), 4.13 (1H), 3.90 (2H), 3.61 (2H), 3.50 (2H), 3.18 (6H), 3.16 (1H), 2.30 (1H), 2.19 (1H), 1.90 (3H), 1.80-1.34 (20H), 1.14 (2H), 1.00 (6H), 0.92 (6H) ppm.

3-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)- phenylpropionyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂

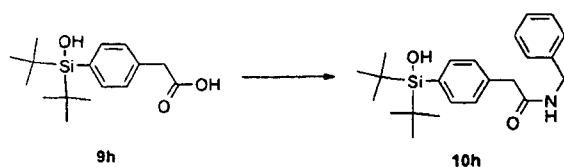
MS (ES⁺): 654.11

N-Benzyl-3-[3-(hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propionamide



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.45 (m, 2H, aryl), 7.40 – 7.26 (m, 5H, aryl), 7.22 (m, 2H, aryl), 5.62 (bs, 1H, NH), 4.44 (d, ³J=5.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.06 (t, ³J=8 Hz, 2H, CH₂), 2.57 (t, ³J=8 Hz, 2H, CH₂), 1.33-1.21 (m, 2H, Si-CH), 1.09 (d, ³J=7.4 Hz, 6H, CH₃), 1.00 (d, ³J=7.1 Hz, 6H, CH₃) ppm. ¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.9, 139.8, 135.8, 134.0, 132.0, 129.5, 128.7, 127.8, 127.5, 43.6, 38.6, 31.8, 17.2, 16.9, 12.4. ²⁹Si-NMR (79,4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31. IR (KBr) = 3327, 2941, 2860, 1653, 1564, 1458. MS (ESI⁺): m/z (%) = 369 (M⁺, 4%), 326 (84%), 107 (100%), 91 (90%). HRMS calcd for C₂₂H₃₁O₂NSi 369.2124, found 369.2100.

N-benzyl-2-(4-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetamide

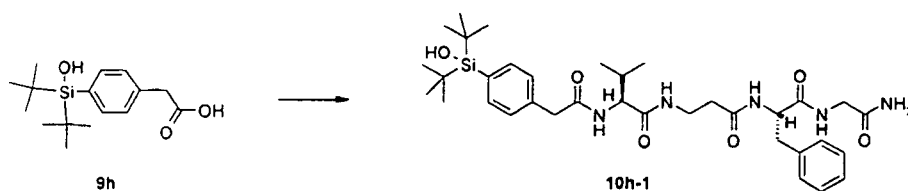


2-(4-(Di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetic acid (0.20 mol, 58.9 mg), was dissolved in dry dichloromethane (3 ml). N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (1.4 eq, 0.28 mmol, 53.7 mg) and benzyl amine (1.3 eq, 0.26 mmol, 28.4 μl) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, then quenched with water and extracted with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ and solvents were removed. The residue was purified by column chromatography

(pentane / ethyl acetate 3:2) to give 55.8mg of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetamide (76%) as a white solid.

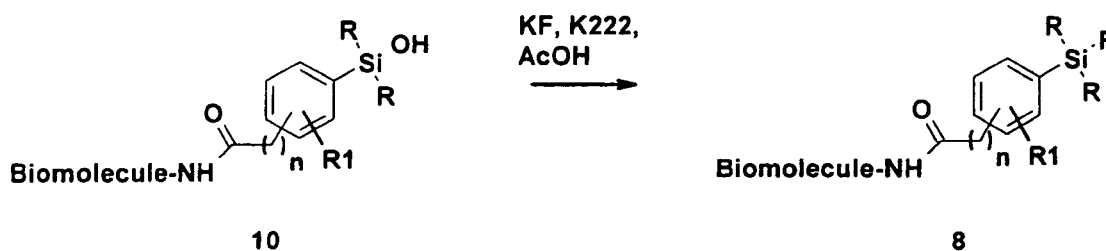
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1.03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3.63 (s, 2H, CH_2), 4.42 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5.6Hz, N- CH_2), 5.65 (br s, 1H, NH), 7.14 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.1Hz, Ar-H), 7.21-7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.63 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8.1Hz, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20.5 (Si-C), 28.1 (CH_3), 43.8 (CH_2), 44.0 (CH_2), 127.5 (Ar-CH), 127.6 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 128.8 (Ar-C), 135.3 (Ar-CH), 135.7 (Ar-C), 138.2 (Ar-C), 170.9 (CONH). $^{29}\text{Si-NMR}$ (CDCl_3 , 79MHz): δ = 3.6. MS (ESI positive): 384.2 [M+H].

4-(di-tert-Butyl-hydroxysilanyl)-phenylacetyl-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2



MS (ES+): 668.39

PART C



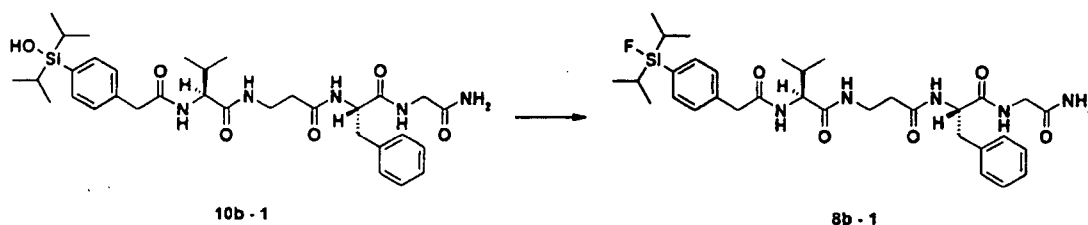
General Method

6.12 μM silanol **10** were solved in 600 μl THF and treated with 1.42 mg (24.47 μM) KF, 9.21 mg (24.47 μM) K222, 1.69 mg (12.23 μM) K_2CO_3 and 4.2 μl acetic acid. The reaction mixture was stirred at 50° for 30 min and followed by HPLC purification to give 30 - 41% of **8**.

4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenylacetyl-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2



n

MS (ES⁺): 641.99

N-Benzyl-2-[4-(fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetamide



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, ³J=8.0, 2H, aryl), 7.32 – 7.24 (m, 5H, aryl), 7.17 (d, ³J=8.0, 2H, aryl), 5.68 (bs, 1H, NH), 4.44 (d, ³J=5.8, 2H, CH₂-N), 3.64 (s, 2H, CH₂), 1.21 (sept, ³J=7.3 Hz, 2H, Si-CH), 1.07 (d, ³J=7.3 Hz, CH₃-Si, 6H), 1.00 (d, ³J=7.3 Hz, CH₃-Si, 6H) ppm.

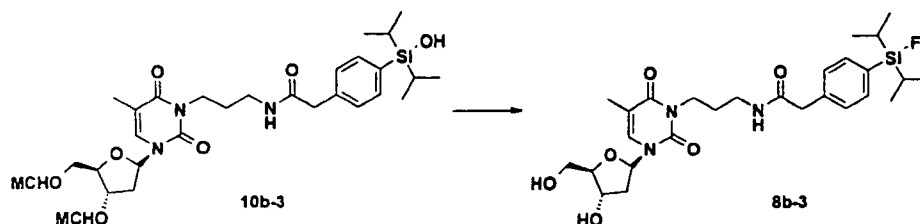
¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.5, 138.0, 136.5, 134.5, 134.5, 132.0, 128.8, 128.6, 127.5, 43.9, 34.6, 16.66, 16.65, 16.5, 12.3, 12.1. ²⁹Si-NMR (79,4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.7, 15.9. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = - 187. IR (KBr) = 3299, 2949, 2867, 1643, 1561. MS (ESI⁺): m/z (%) = 358 (M+1, 52%), 243 (12%), 102 (100%). HRMS calcd for C₂₁H₂₈ONSiF 357.1924, found 357.1913.

2-(4-fluorodi-iso-propylsilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide

After fluorination, deprotection was achieved by treatment with 2 eq. TFA in dichloromethane at ambient temperature. The reaction mixture was neutralized with bicarbonate. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtrated and concentrated. The residue was purified by chromatography.

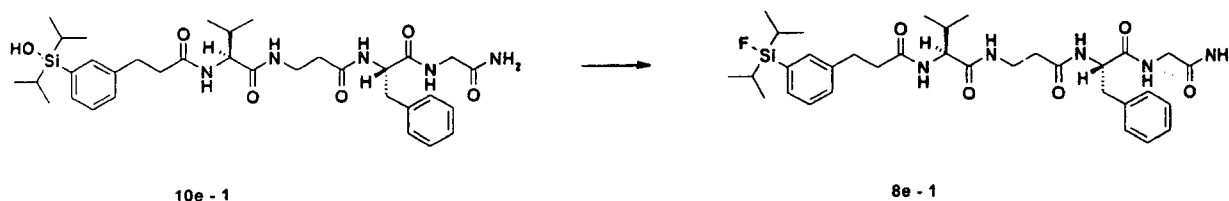
102

2n



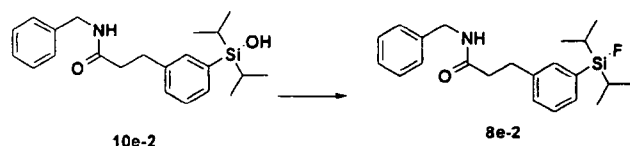
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOH): δ = 7.83 (1H), 7.51 (2H), 7.37 (2H), 6.29 (1H), 4.39 (1H), 3.91 (2H), 3.79 (2H), 3.54 (2H), 3.21 (2H), 2.28-2.15 (2H), 1.90 (3H), 1.82 (2H), 1.26 (2H), 1.06 (6H), 0.99 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, MeOH): δ = - 188.79 ppm.

3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)- phenylpropionyl-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 655.89

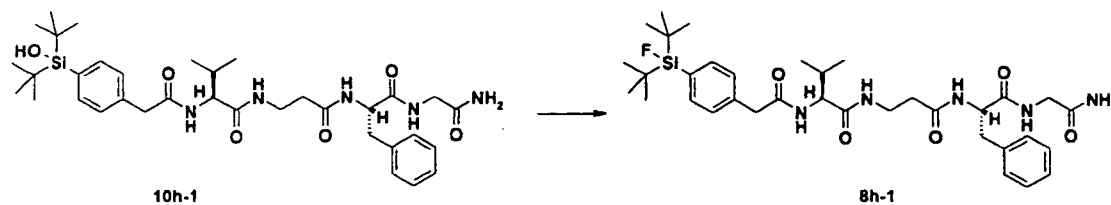
N-Benzyl-3-[3-(fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propionamide



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (m, 2H, aryl), 7.30 – 7.24 (m, 5H, aryl), 7.17 (m, 2H, aryl), 5.58 (bs, 1H, NH), 4.41 (d, ^3J =5.6 Hz, 2H, CH₂N), 3.02 (d, ^3J =8Hz, 2H, CH₂), 2.52 (d, ^3J =8Hz, 2H, CH₂), 1.26 (sept, ^3J =7.3 Hz, 2H, Si-CH), 1.07 (d, ^3J =7.4 Hz, 6H, CH₃), 1.00 (d, ^3J =7.4 Hz, 6H, CH₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.7, 138.0, 133.7, 131.7, 130.1, 128.7, 128.0, 127.8, 127.5, 43.6, 38.6, 31.8, 16.7, 16.5, 12.2, 12.1. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = - 188. IR (KBr) = 3290, 2947, 2868, 1647, 1548. MS (ESI⁺): m/z (%) = 372 (M+1, 50%), 321 (19%), 305 (27%), 237 (100%). HRMS calcd for C₂₂H₃₀ONSiF 371.2080, found 371.2078.

1

4-(Fluor-di-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂

MS (ES⁺): 670.34

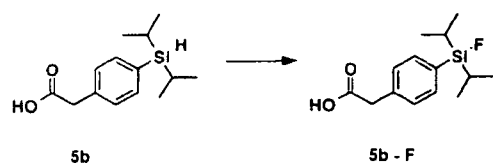
Fluorination of model compounds

Silanes

General Method

To a solution of 120 μmol silane in 0.49 ml THF were added 31.7 mg 18-crown-6, 8.3 mg potassium carbonate, 20.6 μl acetic acid and 6.96 mg potassium fluoride. The mixture was stirred 2.5 hours at 23°C and 1.5 hours at 50°C. After purification by chromatography on silica gel 49-87% of the title compounds were obtained as an oil.

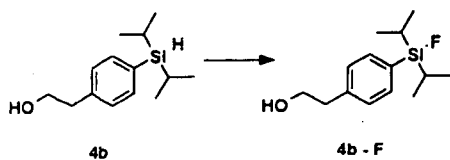
[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (2H), 7.32 (2H), 3.67 (2H), 1.26 (2H), 1.07 (6H), 1.01 (6H) ppm. ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ = -187.0 ppm.

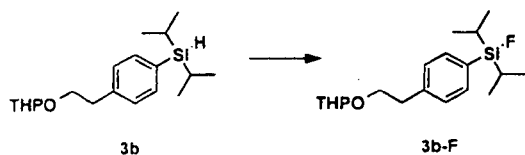
2-[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-ethanol

n



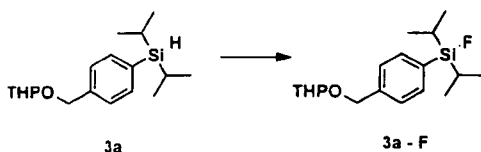
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (2H), 7.27 (2H), 3.39 (2H), 2.89 (2H), 1.48-1.36 (1H), 1.27 (2H), 1.08 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.0 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropyl-4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl-silane



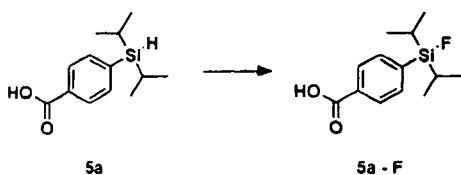
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (2H), 7.28 (2H), 4.60 (1H), 3.95 (1H), 3.70-3.61 (2H), 3.42 (1H), 2.93 (2H), 1.98-1.40 (6H), 1.26 (2H), 1.07 (6H), 1.00 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.2 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropyl-4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl-silane



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (2H), 7.40 (2H), 4.82 (1H), 4.74 (1H), 4.51 (1H), 3.93 (1H), 3.57 (1H), 1.93-1.52 (6H), 1.27 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.2 ppm.

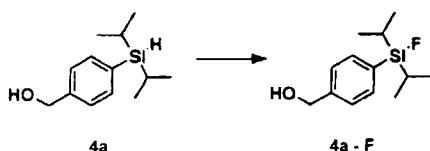
4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid



n

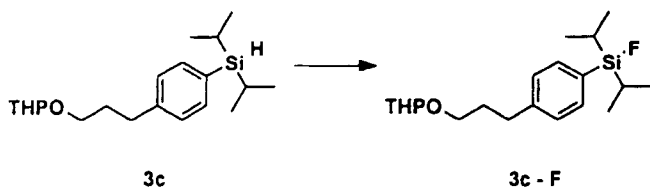
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (2H), 7.68 (2H), 1.31 (2H), 1.09 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.5 ppm.

[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-methanol



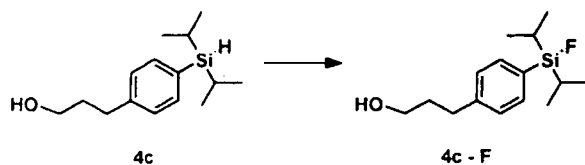
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (2H), 7.40 (2H), 4.72 (2H), 1.65 (1H), 1.27 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.3 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropyl-{4-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-phenyl}-silane



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.46 (2H), 7.23 (2H), 4.59 (1H), 3.87 (1H), 3.78 (1H), 3.50 (1H), 3.42 (1H), 2.72 (2H), 1.95 (2H), 1.84 (1H), 1.72 (1H), 1.64-1.48 (4H), 1.26 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.0 ppm.

3-[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol

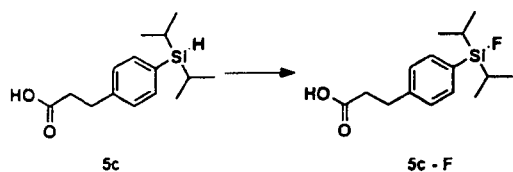


$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (2H), 7.23 (2H), 3.69 (2H), 2.73 (2H), 1.92 (2H), 1.59 (1H), 1.26 (2H), 1.08 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.0 ppm.

106

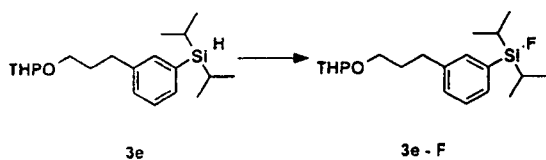
in

3-[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid



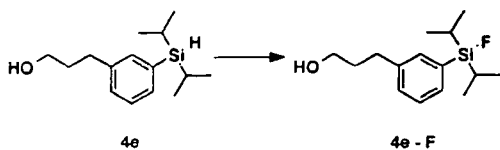
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (2H), 7.24 (2H), 2.98 (2H), 2.71 (2H), 1.24 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.0 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropyl-{3-[3-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-propyl]-phenyl}-silane



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37-7.25 (4H), 4.57 (1H), 3.87 (1H), 3.78 (1H), 3.50 (1H), 3.40 (1H), 2.72 (2H), 1.93 (2H), 1.83 (1H), 1.72 (1H), 1.63-1.49 (4H), 1.26 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.3 ppm.

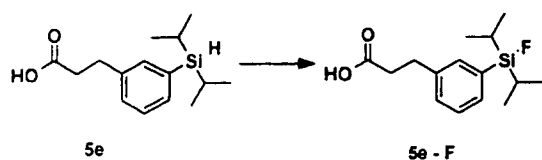
3-[3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39-7.26 (4H), 3.70 (2H), 2.73 (2H), 1.91 (2H), 1.28 (2H), 1.09 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.3 ppm.

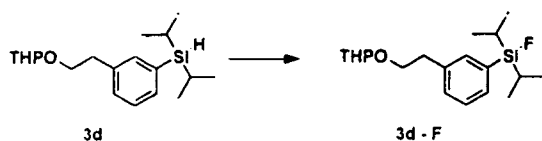
3-[3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid

in



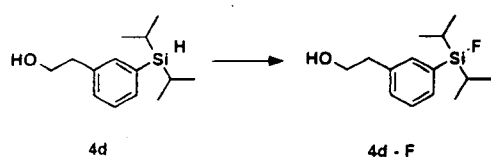
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42-7.25 (4H), 2.98 (2H), 2.69 (2H), 1.27 (2H), 1.07 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.2 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropyl-{3-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane



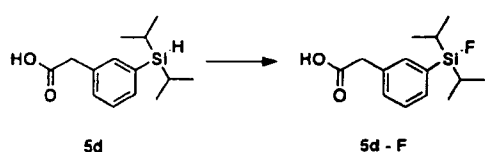
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.42 (1H), 7.38 (1H), 7.31 (2H), 4.59 (1H), 3.95 (1H), 3.71 (1H), 3.61 (1H), 3.44 (1H), 2.92 (2H), 1.80 (1H), 1.68 (1H), 1.62-1.42 (4H), 1.26 (2H), 1.08 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.4 ppm.

2-[3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-ethanol



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.41 (2H), 7.35 (1H), 7.30 (1H), 3.87 (2H), 2.89 (2H), 1.39 (1H), 1.27 (2H), 1.08 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.1 ppm.

[3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid

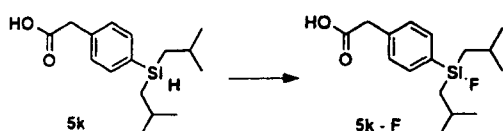


in

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48-7.31 (4H), 3.38 (2H), 1.28 (2H), 1.08 (6H), 1.02 (6H) ppm.

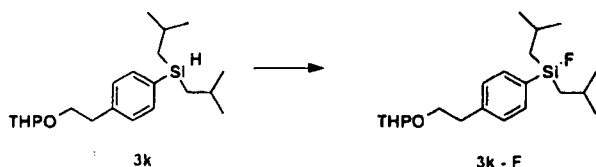
 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.1 ppm.

[4-(Fluoro-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid

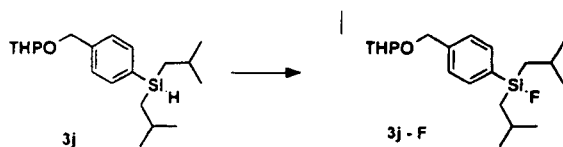

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (2H), 7.32 (2H), 3.67 (2H), 1.85 (2H), 0.96-0.86 (16H) ppm.

 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -169.6 ppm.

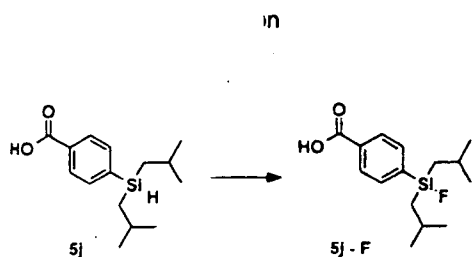
(RS)-Fluoro-diisobutyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane


 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.48 (2H), 7.27 (2H), 4.59 (1H), 3.95 (1H), 3.69 (1H), 3.63 (1H), 3.43 (1H), 2.92 (2H), 1.84 (2H), 1.80 (1H), 1.69 (1H), 1.63-1.43 (4H), 0.98-0.85 (16H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -169.6 ppm.

(RS)-Fluoro-diisobutyl-[4-(tetrahydro-pyran-2-yloxymethyl)-phenyl]-silane

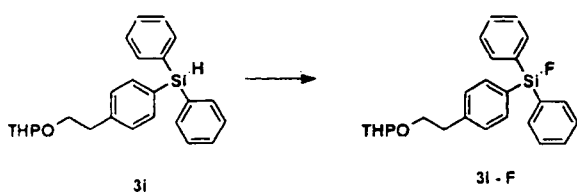

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.55 (2H), 7.40 (2H), 4.81 (1H), 4.73 (1H), 4.51 (1H), 3.93 (1H), 3.56 (1H), 1.92-1.51 (8H), 0.98-0.85 (16H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -169.7 ppm.

4-(Fluoro-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid



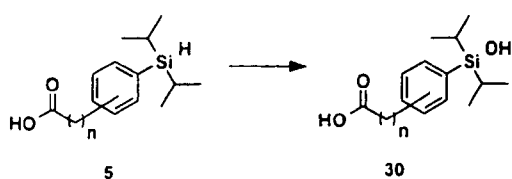
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (2H), 7.69 (2H), 1.85 (2H), 0.98-0.83 (16H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -170.4 ppm.

(RS)-Fluoro-diphenyl-[4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl]-silane



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.30 (14H), 4.64 (1H), 3.99 (1H), 3.77 (1H), 3.66 (1H), 3.48 (1H), 2.97 (2H), 1.88-1.60 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -169.4 ppm.

Silanols, preparation of model compounds



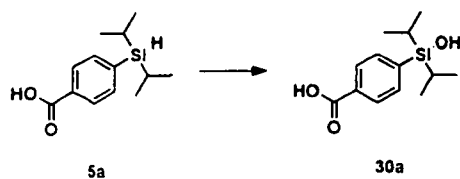
General Method

To a solution of 399 μmol **5** (Example I, Part D) in 1.68 ml tetrachloro-methane was added 7.27 mg Palladium (10% on charcoal) and the mixture stirred for 16 hours at 23°C. 72 μl water were added and stirring was continued for additional 75 hours at 23°C. Sodium sulfate was added and after filtration the solvent was evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel to give 68-75% of the title compound **30** as an oil.

4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid

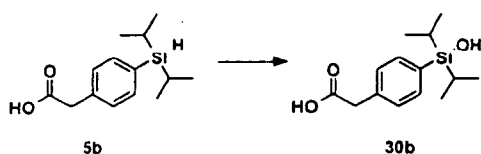
190

n



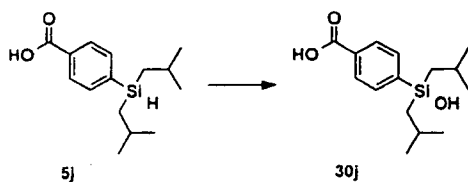
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.09 (2H), 7.69 (2H), 1.25 (2H), 1.06 (6H), 0.98 (6H) ppm.

4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid



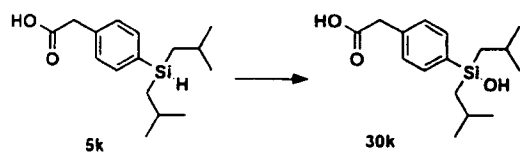
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (2H), 7.29 (2H), 5.20-4.50 (2H), 3.65 (2H), 1.20 (3H), 1.04 (6H), 0.96 (6H) ppm.

4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.08 (2H), 7.70 (2H), 1.82 (2H), 0.93 (6H), 0.91 (6H), 0.88 (4H) ppm.

[4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid

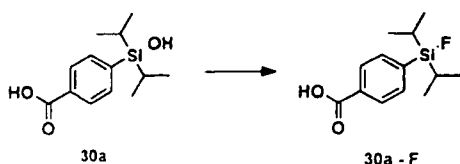


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.54 (2H), 7.29 (2H), 3.65 (2H), 1.82 (2H), 0.93 (6H), 0.91 (6H), 0.84 (4H) ppm.

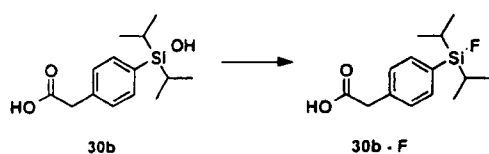
n

Silanols, fluorination

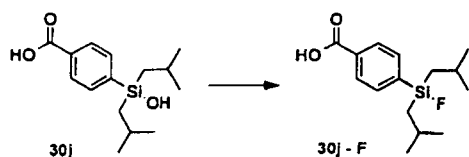
To a solution of 139 μmol silanol **30** in 0.57 ml THF were added 36.7 mg 18-crown-6, 9.6 mg potassium carbonate, 23.8 μl acetic acid and 8.07 mg potassium fluoride. The mixture was stirred at 50°C for 1.5 hours and purified by chromatography on silica gel to yield 17 mg 46-60% of the title compounds **30-F** as an oil.

4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.11 (2H), 7.68 (2H), 1.31 (2H), 1.09 (6H), 1.02 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.5 ppm.

[4-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.52 (2H), 7.32 (2H), 3.67 (2H), 1.26 (2H), 1.07 (6H), 1.01 (6H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -187.0 ppm.

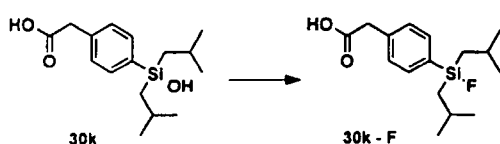
4-(Fluoro-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid

112

on

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.12 (2H), 7.69 (2H), 1.85 (2H), 0.98-0.83 (16H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -170.4 ppm.

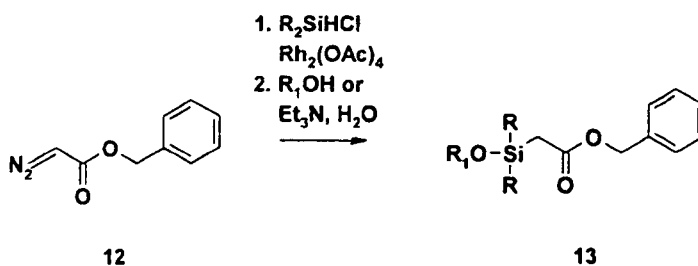
[4-(Fluoro-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid



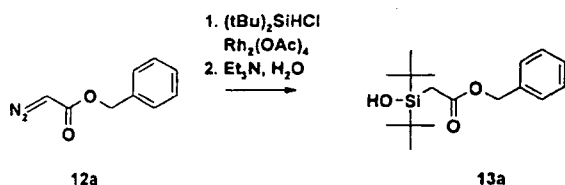
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.53 (2H), 7.32 (2H), 3.67 (2H), 1.85 (2H), 0.96-0.86 (16H) ppm. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ = -169.6 ppm.

EXAMPLE III

Part A



(Di-tert-butyl-hydroxy-silanyl)-acetic acid benzyl ester



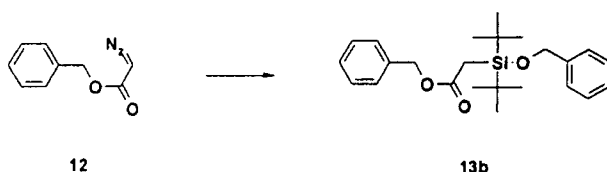
A solution of benzyl diazoacetate 12a (4.00 mmol, 705 mg) in anhydrous dichloromethane (1 ml) was added very slowly at room temperature, using a syringe pump (2 mmol/h), to a solution of di-tert-butylchlorosilane (4.00 mmol, 0.82 ml) and $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.012 mmol, 5.7 mg) in anhydrous dichloromethane (1.5 ml). The mixture was cooled to 0°C . Then a solution of triethylamine (5.00 mmol, 0.70 ml) in anhydrous dichloromethane (1 ml) and water (5.00 mmol, 0.09 ml) were added

n

successively dropwise. The suspension was stirred for 3 h and then treated at 0°C with a saturated solution of NaHCO₃ and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (pentane-EtOAc 19:1) to give 835 mg benzyl 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetate **13a** (68%) as a white solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.01 (s, 18H, Si(tBu)₂), 2.05 (s, 2H, SiCH₂), 5.09 (s, 2H, COCH₂), 7.30-7.39 (m, 5H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 20.7 (SiCH₂), 20.8 (SiC), 27.4 (CH₃), 66.7 (OCH₂), 128.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.8 (Ar-CH), 136.0 (Ar-C), 173.8 (C=O). ²⁹Si-NMR (CDCl₃, 79MHz): δ = 10.1. MS (ESI positive): 309.2 [M+H]⁺. HR-ESI-MS: 331.1700 [M+Na]⁺ (calc. for C₁₇H₂₈NaO₃Si: 331.1700).

Benzyl 2-(benzyloxydi-tert-butylsilyl)acetate

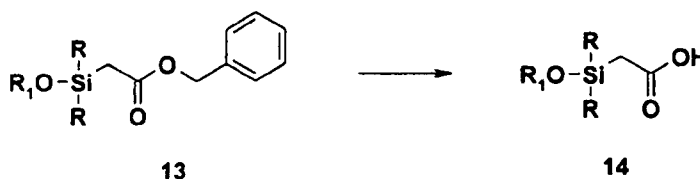


A solution of benzyl diazoacetate **12** (2.80 mmol, 493 mg) in anhydrous dichloromethane (2 ml) was added very slowly, using a syringe pump (2 mmol/h), at room temperature to a solution of di-tert-butylchlorosilane (2.93 mmol, 0.59 ml) and Rh₂(OAc)₄ (0.030 mmol, 14 mg) in anhydrous dichloromethane (3 ml). The crude product, obtained as an oil after evaporation of the solvent, was diluted with anhydrous DMF (2 ml) and then added dropwise to a solution of imidazole (8.40 mmol, 572 mg), 4-DMAP (0.040 mmol, 5 mg) and anhydrous benzyl alcohol (14.0 mmol, 1.45 ml) in anhydrous DMF (4 ml). The solution was stirred overnight at room temperature then treated at 0°C with a saturated solution of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with dichloromethane and the combined extracts were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (pentane / ethyl acetate 19:1) to give 122 mg benzyl 2-(benzyloxydi-tert-butylsilyl)acetate **13b** (11%) as a colorless oil and 289 mg benzyl 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetate (33%) **13a** as a white solid. Benzyl 2-(benzyloxydi-tert-butylsilyl)acetate: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ = 1.06 (s, 18H, Si(tBu)₂), 2.19 (s, 2H, SiCH₂), 4.95 (s, 2H, SiOCH₂), 5.02 (s, 2H, COCH₂), 7.20-7.35 (m, 10H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 20.5 (SiCH₂), 21.8 (SiC), 28.0 (CH₃), 66.4 (OCH₂), 66.4 (OCH₂), 125.9 (Ar-CH), 126.9 (Ar-CH), 128.2 (Ar-CH), 128.3 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 128.6 (Ar-

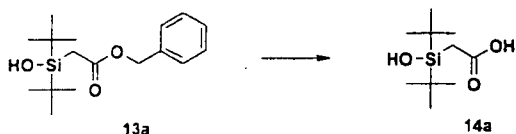
n

CH), 136.0 (Ar-C), 141.2 (Ar-C), 173.0 (C=O). ^{29}Si -NMR (CDCl_3 , 79MHz): $\delta = 8.4$. MS (ESI positive): 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-ESI-MS: 421.2161 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$: 421.2169).

Part B

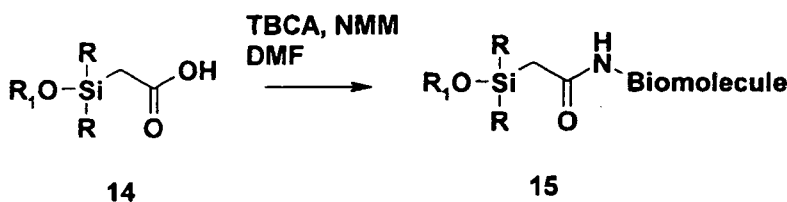


(Di-tert-butyl-hydroxy-silanyl)-acetic acid



Into an argon flushed flask 10% Pd/C (30 mg) was added. Benzyl 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetate **13a** (2.70 mmol, 834 mg) in EtOAc (10 ml) was then added. The argon atmosphere was then replaced by hydrogen. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then filtered over Celite (eluent: EtOAc). Evaporation of the solvent gave 552 mg 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetic acid **14a** (94%). ^1H -NMR $\delta = 1.05$ (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 2.04 (s, 2H, SiCH_2). ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz): $\delta = 20.7$ (SiCH_2), 21.0 (SiC), 27.4 (CH_3), 178.5 ($\text{C}=\text{O}$). MS (ESI positive): 219.2 $[\text{M}+\text{H}]$.

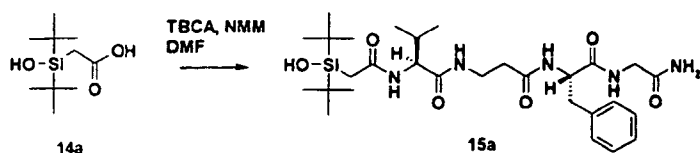
Part C



(Di-tert-butyl-hydroxy-silanyl)-acetyl- Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2

V19

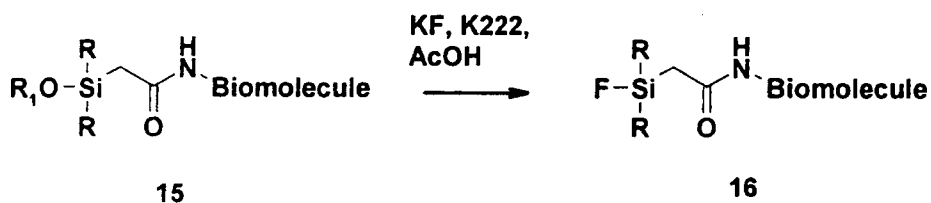
n



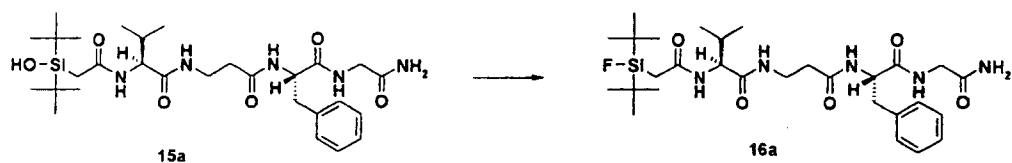
30 mg Di-tert-butyl-hydroxy-silanyl)-acetic acid **14a** (137 μ M), 45 mg (137 μ M) TBCA and 14 mg (137 μ M) NMM were solved in 1ml DMF and stirred for 30 min. The reaction mixture was added to 69 μ M of the resin bound protected peptide suspended in 2 ml DMF for 14 h. The resin was filtered, washed with DMF and dichloromethane. After cleavage from the resin with 1 ml of a mixture of 85% TFA, 5% water, 5% phenol, and 5% triisopropylsilane, the product was precipitated with MTBE and purified by HPLC to give 33% of **15a**.

MS (ES⁺): 592.20

Part D



(Di-tert-butyl-fluoro-silanyl)-acetyl- Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂



Fluorination model compound

Benzyl 2-(di-tert-butylfluorosilyl)acetate

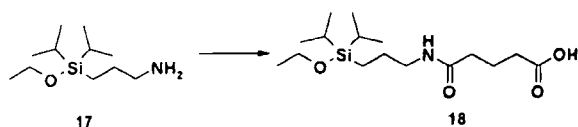


n

To benzyl 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetate **13a** (2.70 mmol, 833 mg) and 4-methoxysalicylaldehyde (2.70 mmol, 411 mg) in anhydrous dichloromethane (30 ml) was added at room temperature boron trifluoride diethyl etherate (5.40 mmol, 0.68 ml). After stirring the reaction mixture at room temperature for 4 h, the solution was hydrolyzed with water (5 ml) and vigorously stirred for 10 min. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and solvents removed by evaporation under vacuum. The crude product was purified by column chromatography (pentane-EtOAc 99:1) to give 740 mg benzyl 2-(di-tert-butylfluorosilyl)acetate **13a-F** (88%) as a colorless oil. ¹H-NMR δ = 1.07 (s, 18H, Si(tBu)₂), 2.18 (d, 2H, SiCH₂), 5.10 (s, 2H, COCH₂), 7.29-7.38 (m, 5H, Ar-H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz): δ = 20.8 (d, SiC), 20.9 (d, SiC), 27.0 (CH₃), 66.5 (OCH₂), 128.2 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.6 (Ar-CH), 136.0 (Ar-C), 171.5 (d, C=O). ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 376MHz): δ = -181.0 (m). MS (ESI positive): 311.1 [M+H].

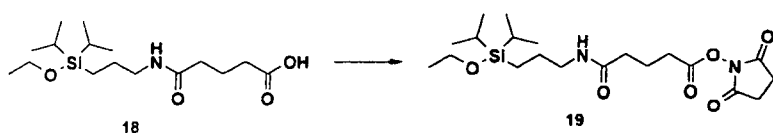
EXAMPLE IV

4-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid



The solution of 500 mg (2.3 mmol) 3-(ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylamine **17** in 24 ml dichloro-methane was cooled to 3°C, 276 mg dihydro-pyran-2,6-dione was added and the mixture was stirred for 30 minutes. The solvent was removed and 776 mg of the title compound **18** were isolated without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.84-6.27 (1H), 6.01 (1H), 3.77 (2H), 3.28 (2H), 2.46 (2H), 2.32 (2H), 2.01 (2H), 1.64 (2H), 1.24 (3H), 1.06 (14H), 0.66 (2H) ppm.

4-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



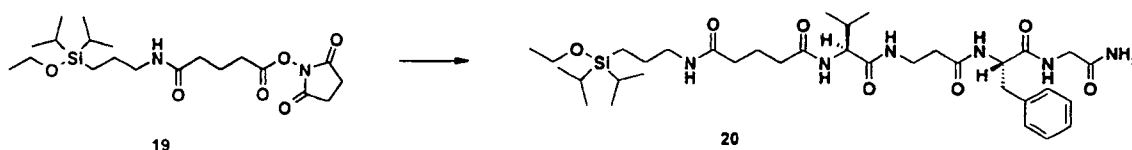
ת

To 300 mg (0.9 mmol) 4-[3-(ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid **18**, solved in 9 ml dichloro-methane were added 114 mg N-hydroxy-succinimide, 189 mg (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimide hydrochloride and the mixture was stirred for 16 hours at 23°C. After addition of water and extraction with dichloromethane the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. After filtration and solvent evaporation the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 172 mg (44%) of **19**.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.10 (1H), 3.76 (2H), 3.28 (2H), 2.88 (4H), 2.72 (2H), 2.33 (2H), 2.15 (2H), 1.62 (2H), 1.22 (3H), 1.05 (14H), 0.66 (2H) ppm.

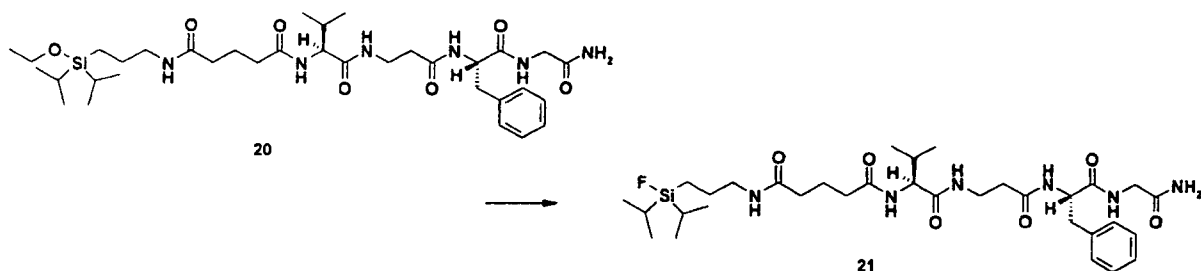
4-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂

0.05 mmol resin bound protected peptide suspended in 2 ml DMF was treated with 0.15 mmol active ester 19 for 12 h. The reaction mixture was filtered and the resin was washed with DMF and dichloromethane. After cleavage from the resin with 1 ml of a mixture of 85% TFA, 5% water, 5% phenol, and 5% triisopropylsilane, the product was precipitated with MTBE and purified by HPLC to give 12% of 20.



MS(ES+): 704.99

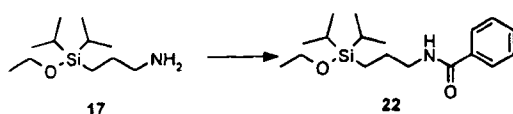
Pentanedioic acid ((S)-1-{2-[(S)-1-(carbamoylmethyl-carbamoyl)-2-phenyl-ethylcarbamoyl]-ethylcarbamoyl}-2-methyl-propyl)-amide [3-(fluoro-diisopropyl-silanyl)-propyl]-amide



MS(ES+): 679.20

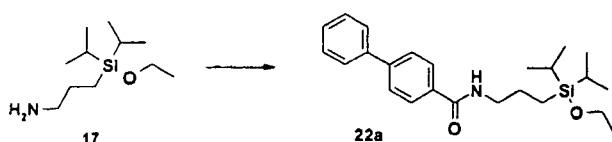
178

n

Model compounds of EXAMPLE 4**N-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propyl]-benzamide**

To the solution of 1.0 g 3-(ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylamine **17** in 10 ml dichloro-methane were added at 3°C 535 µl benzoyl chloride, 638 µl triethyl-amine and the mixture was stirred for 1.5 hours. The mixture was poured into water, extracted with dichloro-methane and the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. After filtration und evaporation of the solvent 1.44 g (97%) of the title compound **22** were isolated as an oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (2H), 7.50 (1H), 7.43 (2H), 6.40 (1H), 3.74 (2H), 3.46 (2H), 1.74 (2H), 1.19 (3H), 1.04 (14H), 0.71 (2H) ppm.

N-(3-(ethoxydi-iso-propylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide

To an ice-cooled solution of 3-aminopropyldi-iso-propylethoxysilane (5.00 mmol, 1.09 g) and triethylamine (6.00 mmol, 0.84 ml) in anhydrous dioxane (3 ml) a solution of 4-biphenylcarbonylchloride (6.00 mmol, 1.30 g) in anhydrous dioxane (12 ml) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. Water (30 ml) was added and the aqueous layer extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude product by column chromatography (n-hexane / ethyl acetate 4:1) afforded 1.09 g N-(3-(ethoxydi-iso-propylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide (55%) as a white solid.

¹H-NMR (CD₃CN, 300MHz): δ = 0.68-0.73 (m, 2H, SiCH₂), 1.01 (s, 14H, Si(iPr)₂), 1.14 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7.0Hz, CH₃), 1.62-1.72 (m, 2H, CH₂), 3.31-3.38 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7.0Hz, NCH₂), 3.68-3.75 (q, 2H, ³J_{H-H} = 6.4Hz, OCH₂), 7.20 (br s, 1H, NH), 7.37-7.50 (m, 3H, Ar-H), 7.67-7.72 (m, 4H, Ar-H), 7.85-7.88 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-NMR (CD₃CN, 75MHz): δ = 8.5 (SiCH₂), 13.3 (SiCH), 18.0 (CH₃), 19.1 (CH₃), 24.4 (CH₂), 43.8 (NCH₂), 59.6 (OCH₂), 118.2 (br, Ar-CH), 127.8 (Ar-CH),

119

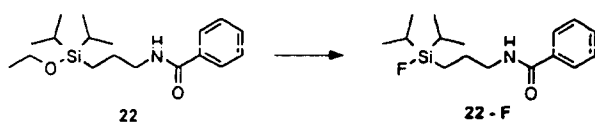
in

127.9 (Ar-CH), 128.5 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 129.9 (Ar-CH), 134.9 (Ar-C), 140.8 (Ar-C), 144.3 (Ar-C), 167.3 (C=O). ^{29}Si -NMR (CD_3CN , 79MHz): $\delta = 14.2$.

MS (ESI positive): 370.2 $[\text{M-OEt+OH+H}]^+$. HR-ESI-MS: 370.2029 $[\text{M-OEt+OH+H}]^+$ (calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}$: 370.2202), 392.1754 $[\text{M-OEt+OH+Na}]^+$ (calc. for $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NNaO}_2\text{Si}$: 392.2022).

Fluorination of model compounds

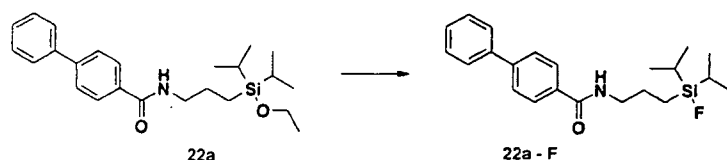
N-[3-(Fluoro-diisopropyl-silanyl)-propyl]-benzamide



50 mg (156 μmol) N-[3-(ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propyl]-benzamide **22** was transformed in analogy to silanes to yield after isolation and purification 28 mg (61%) of the title compound **22-F** as an oil.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.80$ (2H), 7.54 (1H), 7.47 (2H), 3.50 (2H), 1.79 (2H), 1.68 (1H), 1.12-1.03 (14H), 0.81 (2H) ppm. ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -181.3$ ppm.

N-(3-(fluorodi-iso-propylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide



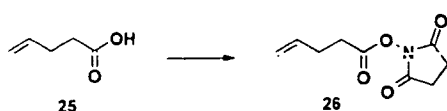
N-(3-(ethoxydi-iso-propylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide (100 mg, 0.251 mmol) was dissolved in anhydrous diethylether (5 ml). Boron trifluoride diethyl etherate (0.126 mmol, 16 μl) was added. The reaction mixture was heated under reflux for 30 min. The solvent was removed and the crude product was purified by column chromatography (n-hexane / ethyl acetate 4:1) to give 90.8 mg N-(3-(fluorodiisopropylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide (97%) as a white solid. ^1H -NMR (CD_3CN , 300MHz): $\delta = 0.75$ -0.83 (m, 2H, SiCH_2), 1.05 (m, 14H, $\text{Si}(\text{iPr})_2$), 1.65-1.75 (m, 2H, CH_2), 3.33-3.39 (q, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7.0\text{Hz}$, NCH_2), 7.16 (br s, 1H, NH), 7.37-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.67-7.73 (m, 4H, Ar-H), 7.85-7.89 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -NMR (CD_3CN , 75MHz): $\delta = 7.4$ (d, $^2J_{\text{C-F}} = 13.2\text{Hz}$, SiCH_2), 12.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 13.2\text{Hz}$, SiCH), 16.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 1.7\text{Hz}$, CH_3), 22.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} =$

n

1.7Hz, CH₂), 42.5 (NCH₂), 117.3 (br, Ar-CH), 126.8 (Ar-CH), 127.0 (Ar-CH), 127.5 (Ar-CH), 128.0 (Ar-CH), 128.9 (Ar-CH), 133.8 (Ar-C), 139.8 (Ar-C), 143.4 (Ar-C), 166.4 (C=O). ¹⁹F-NMR (CD₃CN, 282MHz): δ = -181.7. ²⁹Si-NMR (CD₃CN, 79MHz): δ 29.8 (¹J_{Si-F} = 298Hz). MS (ESI positive): 372.2. HR-ESI-MS: 372.2010 [M+H]⁺ (calc. for C₂₂H₃₁FNOSi: 372.2159).

EXAMPLE V

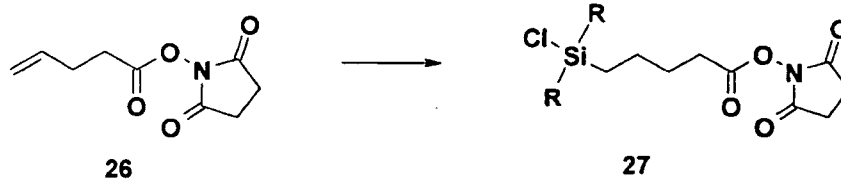
Pent-4-enoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



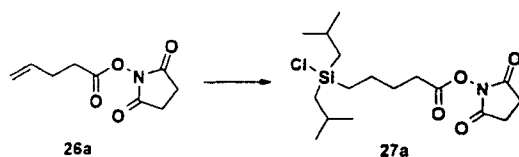
To a solution of 5 g (49.9 mmol) pent-4-enoic acid 25 in 250 ml dichloromethane were added 6.32 g N-hydroxy-succinimide, 10.48 g (3-Dimethylamino-propyl)-ethyl-carbodiimide hydrochloride and the mixture was stirred for 16 hours at 23°C. After addition of water and extraction with dichloro-methane the combined organic extracts were dried over sodium sulfate. After filtration and solvent evaporation the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 8.8 g (89%) of the title compound **26** as an oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5.89 (1H), 5.17 (1H), 5.12 (1H), 2.87 (4H), 2.75 (2H), 2.53 (2H) ppm.

Part A



5-(Chloro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

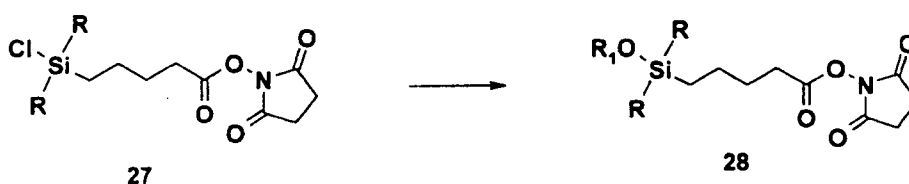


500 mg (2.54 mmol) pent-4-enoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **26a** were solved in 2 ml THF and 907 mg chloro-diisobutyl-silane followed by a catalytic amount of Karstedts catalyst

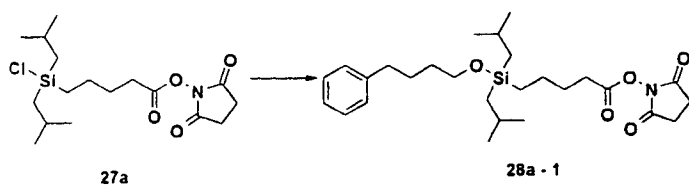
in

were added. After 2 hours of stirring the mixture containing title compound **27a** was used directly for the next reaction.

Part B



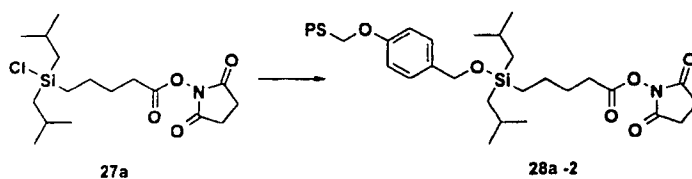
5-[Diisobutyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



To the reaction mixture containing 5-(chloro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **27a** (2.54 mmol at maximum) were added at 3°C 2 ml THF, 781 µl 4-phenyl-butan-1-ol, 763 µl 1,5-diaza-bicyclo[3.3.3]undecane. After 2 hours the mixture was pured into water and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed with brine and dried over sodium sulfate. After filtration and removal of the solvent the crude product was purified by chromatography on silica gel to give 762 mg (61%) of the title compound **28a** as an oil.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35-7.28 (3H), 7.24-7.19 (2H), 3.63 (2H), 2.85 (4H), 2.66 (4H), 1.89-1.46 (12H), 0.99 (14H), 0.67 (2H) ppm.

5-[(4-Polystyrene-methoxy-benzyloxy)-diisobutyl-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester

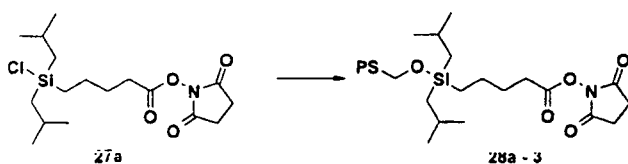


122

in

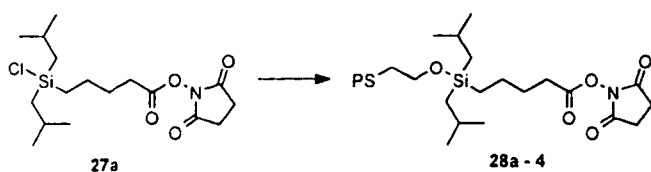
To a suspension of 566 mg Wang resin in 10 ml dichloro-methane was added the reaction mixture containing 5-(chloro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **27a** (2.54 mmol at maximum) 398 μ l 1,5-diaza-bicyclo[3.3.3]undecane. The mixture was stirred for 2.5 hours at 23°C and after filtration the residue was washed with dichloro-methane and dried. 713 mg (68%) of the title compound **28a-2** were isolated as solid.

5-(Polystyrene-methoxy-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



To a suspension of 576 mg hydroxymethyl-polystyrene resin in 5 ml dichloro-methane was added the reaction mixture containing 5-(chloro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **27a** (2.54 mmol at maximum) and 398 μ l 1,5-diaza-bicyclo[3.3.3]undecane. The mixture was stirred for 2.5 hours at 23°C and after filtration the residue was washed with dichloro-methane and dried. 762 mg (62%) of the title compound **28a-3** were isolated as solid.

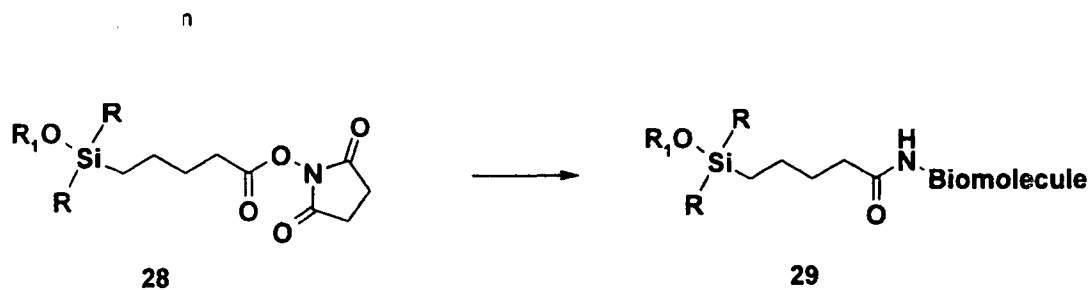
5-(Polystyrene-ethoxy-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



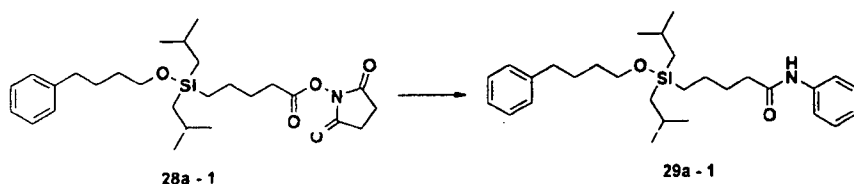
To a suspension of 576 mg 2-hydroxyethyl-polystyrene resin in 10 ml dichloro-methane was added the reaction mixture containing 5-(chloro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **27a** (2.54 mmol at maximum) and 398 μ l 1,5-diaza-bicyclo[3.3.3]undecane. The mixture was stirred for 2.5 hours at 23°C and after filtration the residue was washed with dichloro-methane and dried. 741 mg (76%) of the title compound **28a-4** were isolated as solid.

Part C

123



5-[Diisobutyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid phenylamide



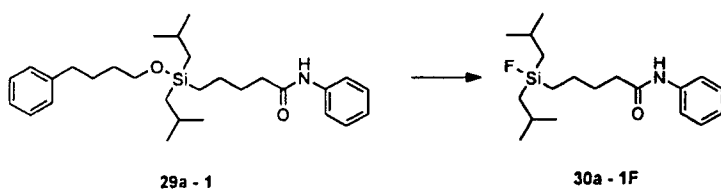
To a solution of 100 mg (204 μmol) 5-[Diisobutyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester **28a-1** in 2 ml dichloro-methane were added 18.5 μl aniline, 28.3 μl triethylamine and a catalytic amount of dimethyl-pyridin-4-yl-amine. The mixture was stirred at 23°C for 2 days and purified by chromatography to yield 49 mg (51%) of the title compound **29a-1** were isolated as an oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.54 (2H), 7.40-7.10 (9H), 3.63 (2H), 2.65 (2H), 2.38 (2H), 1.91-1.29 (8H), 0.98 (14H), 0.69 (2H) 0.63 (4H) ppm.

Part D



5-(Fluoro-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid phenylamide



n

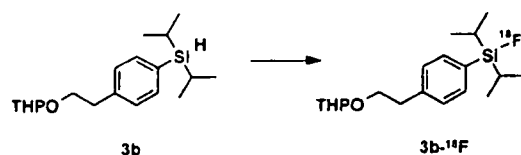
49 mg (105 μ mol) 5-[Diisobutyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid phenylamide **29a-1** was transformed in analogy to silanols or silanes to yield after isolation and purification 22 mg (62%) of the title compound **30a-1F** as an oil.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.54 (2H), 7.35 (2H), 7.17 (1H), 7.13 (1H), 2.40 (2H), 1.90 (2H), 1.81 (2H), 1.53 (2H), 0.99+1.00 (12H), 0.77 (2H), 0.71 (4H) ppm. ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3): δ = -166.9 ppm.

Radiochemistry

^{18}F -Fluoride was azeotropically dried in the presence of Kryptofix 222 (5mg), potassium carbonate (1 mg) in 1-2 ml $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (3:1) by heating under nitrogen at 100-130°C for 15-30 min. During this time 2 - 3 $\times$ 1 ml CH_3CN were added and evaporated to give the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (up to 43 GBq). After drying, a solution of the precursor (150-300 μ l of 5-90 mM in DMSO) without or with AcOH (3-5 μ l) was added. The reaction mixture was incubated in the range of ambient temperature (AT) - 110°C for 15-20 min to effect labeling. The crude reaction mixture was analyzed by analytical HPLC (columns: Hamilton PRP-1, 250 $\times$ 4.1 mm, 7 μ or ACE C18, 50 $\times$ 4.6 mm, 3 μ). The peak of the [^{18}F]-labeled product was confirmed by coinjection or by comparison with the HPLC retention time of its non-radioactive reference molecule.

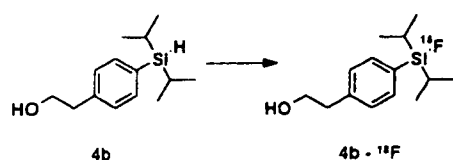
[^{18}F]Fluoro-diisopropyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane



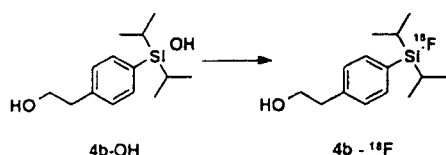
A solution of di-iso-propyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (4.3 GBq). After heating at 90°C for 30 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 90:10 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 97%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection of an aliquot of the reaction mixture with the F-19 cold standard on analytical HPLC (refer to Figs. 1A, 1B, 1C).

125

n

2-[4-([¹⁸F]Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-ethanol

A solution of 2-(4-di-iso-propylsilanyl-phenyl)-ethanol (6.3 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (589 MBq). After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 85:15 isocratic, 1.2 ml/min). The yield determined by HPLC was 70%.

2-[4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol from the silanol

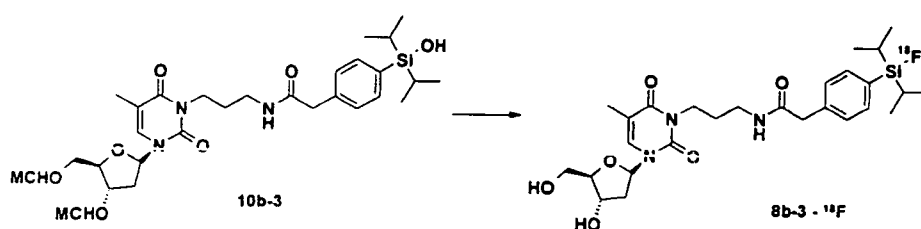
A solution of 2-[4-(hydroxy-di-iso-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol (5.1 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (364 MBq). After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 85:15 isocratic, 1.2 ml/min). The yield determined by HPLC was 86%.

Radiosynthesis of N-benzyl-2-(4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propylsilyl)phenyl)acetamide

A solution of N-benzyl-2-(4-(hydroxyl-di-iso-propylsilyl)phenyl)acetamide (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (1.51 GBq). After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN

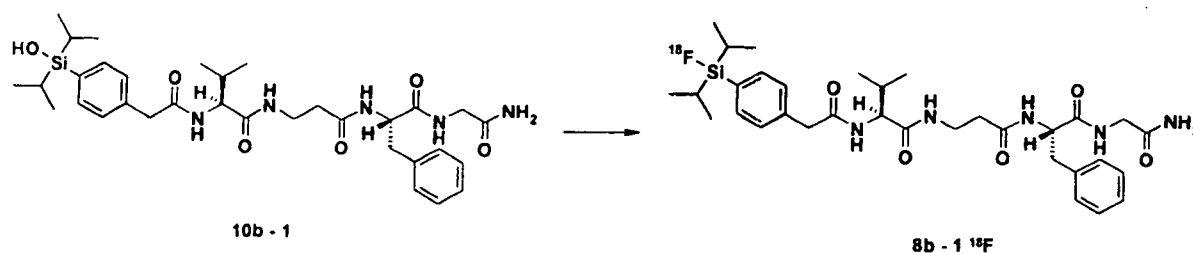
(1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 75:25 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 90%.

Radiosynthesis of 2-(4-fluorodi-iso-propylsilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide



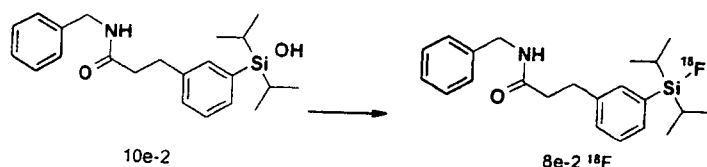
A solution of 2-(4-(hydroxyl-di-iso-propylsilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-(1-methoxycyclo-hexyloxy)-5-((1-methoxycyclohexyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide (2.0 mg) in anhydrous DMSO (150 μ l) and AcOH (5 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (4.1 GBq). After 20 min at 90°C an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, gradient CH₃CN / H₂O 30:70 – 100:0 in 10 min, then CH₃CN / H₂O 100:0 for 15 min, 1.0 ml/min). The yield of the protected product determined by HPLC was 72%. For the deprotection step, the reaction mixture was diluted with 9 ml H₂O, the passed through a Waters tC18 Sep-Pak light cartridge. The cartridge as washed with 2 x 5 ml H₂O and then eluted with 1.0 ml CH₃CN. To the eluate 0.5 ml of 1N HCl was added. After incubation at AT for 5 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, gradient CH₃CN / H₂O 30:70 – 100:0 in 10 min, then CH₃CN / H₂O 100:0 for 15 min, 1.0 ml/min). The radiochemical purity of the product determined by HPLC was 72%.

2-[4-([¹⁸F]Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetyl-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂



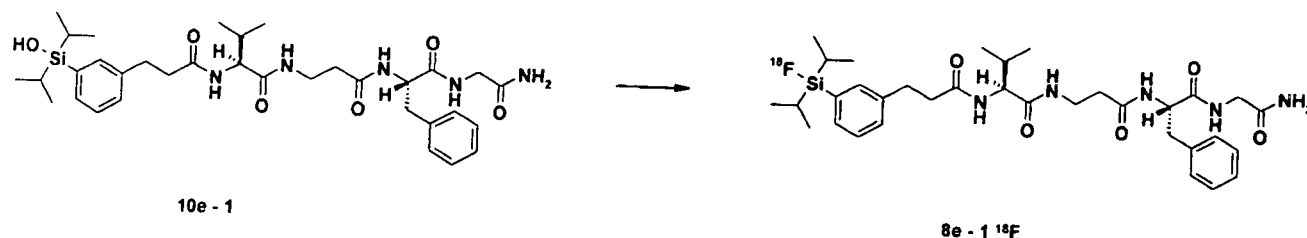
[¹⁸F]Fluoride was eluted from the QMA Light cartridge (Waters) into a Reactival (10 ml) with a solution of Kryptofix 222 (5 mg), potassium carbonate (1 mg) in water (500 μl) and MeCN (1.5 ml). The solvent was removed by heating at 100°C under vacuum with a stream of nitrogen. Anhydrous MeCN (1 ml) was added and evaporated as before. This step was repeated again to give the dried Kryptofix 222/K₂CO₃ complex (2.0 GBq). A solution of 2-[4-(hydroxy-diisopropylsilyl)-phenyl]-acetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂ 10b-1 (1.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μl) and AcOH (3 μl) was added. After heating at 90°C for 15 mins an aliquot of the reaction mixture was diluted with MeCN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Hamilton PRP-1, 250 × 4.1 mm, 7 μ, 1.0 ml/min, solvent MeCN/H₂O 45:55 isocratic 15 mins). The yield determined by HPLC was 53%. The peak of the [¹⁸F]-labeled product was confirmed by coinjection.

Radiosynthesis of N-benzyl-3-(3-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propylsilyl)phenyl)propanamide



A solution of N-benzyl-3-(3-(hydroxyl-di-iso-propylsilyl)phenyl)propanamide (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μl) and AcOH (3 μl) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (1.61 GBq). After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 80:20 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 89%.

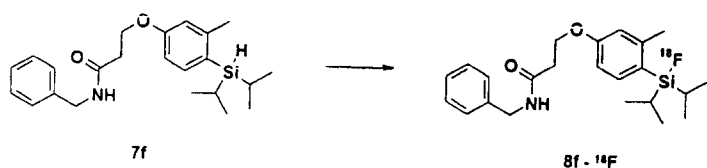
3-[3-([¹⁸F]Fluoro-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-propanyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



in

A solution of 3-[3-(hydroxy-di-iso-propyl-silanyl)-phenyl]-propyl-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂ (2.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (4.36 GBq). After heating at 90°C for 30 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, 10 mM K₂HPO₄ in CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ in H₂O 70:30 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 46%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection of an aliquot of the reaction mixture with the F-19 cold standard on analytical HPLC (refer to Figs. 2A, 2B, 2C).

Radiosynthesis of N-benzyl-3-(4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propylsilyl)-methylphenoxy)propanamide from the hydrosilane



A solution of N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3-methylphenoxy)propanamide (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (2.1 GBq). After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 75:25 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 73%.

Radiosynthesis of N-benzyl-3-(4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide



A solution of N-benzyl-3-(4-(di-iso-propylsilyl)-3,5-dimethylphenoxy)propanamide (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (3.3 GBq). After heating at 90°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH₃CN / H₂O 80:20 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 48%.

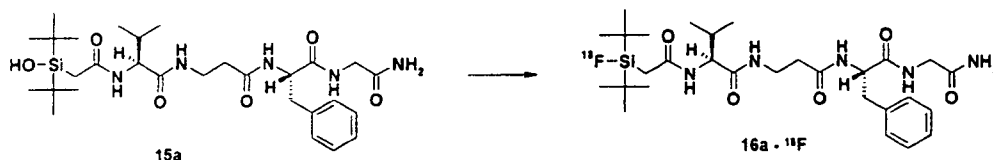
229

Benzyl 2-(di-tert-butyl-[^{18}F]fluorosilyl)acetate



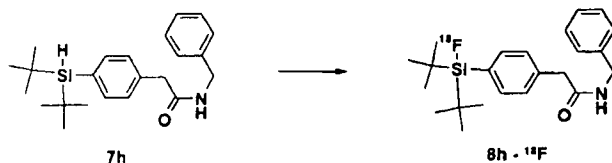
A solution of benzyl 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetate (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μl) and AcOH (3 μl) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex. After 15 min at RT an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH_3CN / H_2O 85:15 isocratic, 1.2 ml/min). The yield determined by HPLC was 79%.

Radiosynthesis of 1-(di-tert-butylfluorosilyl)acetyl-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2



A solution of 2-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)acetyl-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2 (2 mg) in anhydrous DMSO (300 μl) and AcOH (3 μl) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex. After heating at 50°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, 10 mM K_2HPO_4 in CH_3CN / H_2O (7:3) / 10 mM K_2HPO_4 in H_2O 60:40 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 82%.

Radiosynthesis of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butyl[^{18}F]fluorosilyl)phenyl)acetamide from the silane



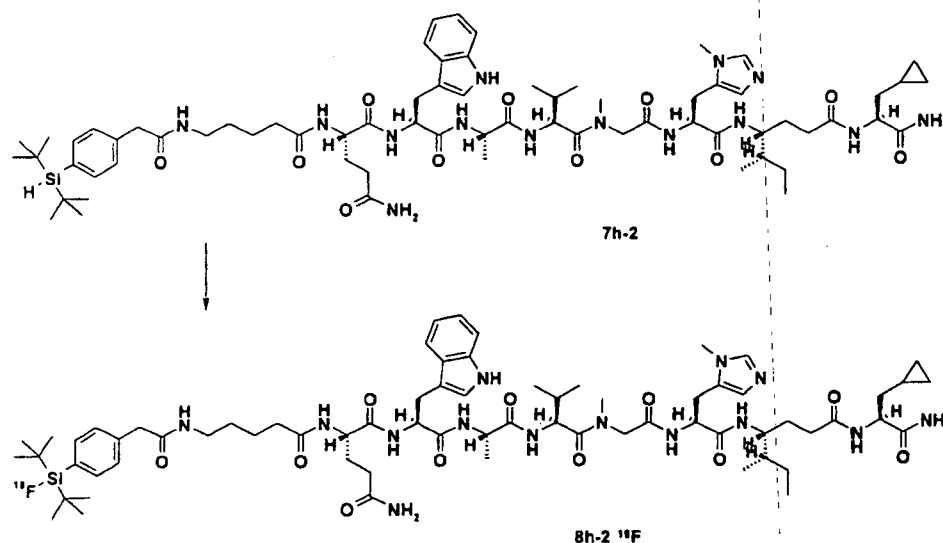
A solution of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetamide (5 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (2.3 GBq). After 15 min at 65°C an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH_3CN / H_2O 80:20 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 73%.

Radiosynthesis of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butyl[^{18}F]fluorosilyl)phenyl)acetamide from the silanol



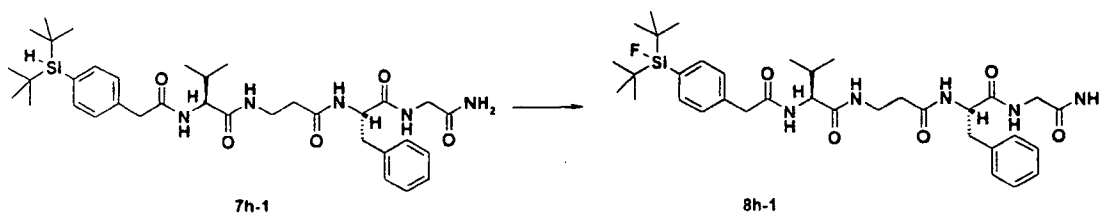
A solution of N-benzyl-2-(4-(di-tert-butyl(hydroxy)silyl)phenyl)acetamide (5 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (1.9 GBq). After 15 min at 65°C an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH_3CN / H_2O 80:20 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 68%.

Radiosynthesis of 4-(Fluordi-tert-butylsilyl)-phenylacetyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-methylheptanoyl]-Cpa-NH₂



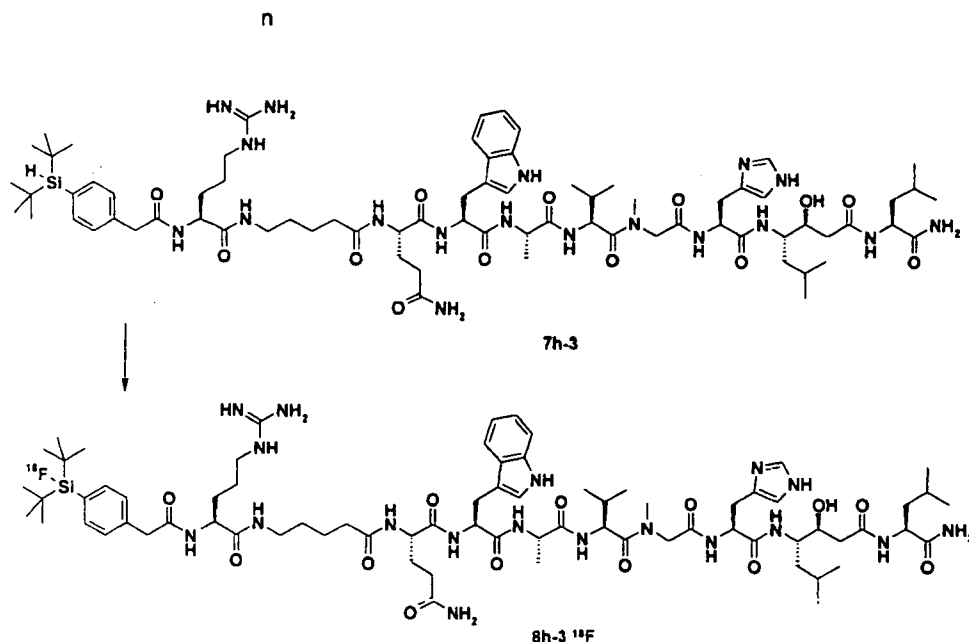
A solution of 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-methylheptanoyl]-Cpa-NH₂ (1.5 mg) in anhydrous DMSO (150 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (43 GBq). After heating at 70°C for 30 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, 10 mM K₂HPO₄ in CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ in H₂O 70:30 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 19%.

Radiosynthesis of 2-(4-(di-tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetyl-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂ from the silane



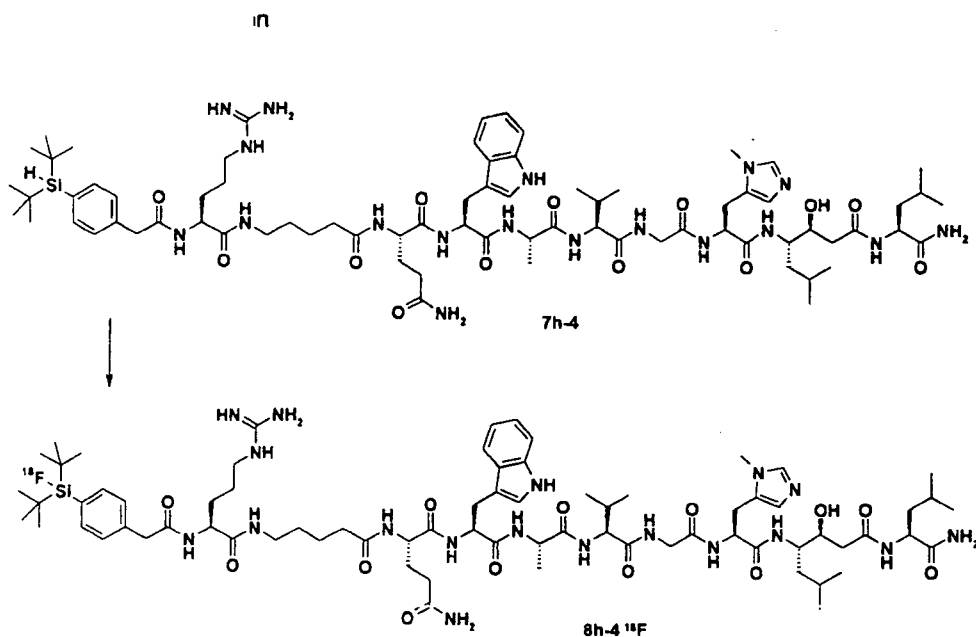
A solution of 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetyl-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂ (2.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (25.4 GBq). After heating at 90°C for 20 min the reaction mixture was diluted with 4.0 ml HPLC eluent (CH₃CN / H₂O (55:45) + 0.1% TFA) and an aliquot of this solution was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, 10 mM K₂HPO₄ in CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ in H₂O 75:25 isocratic, 0.8 ml/min). The yield determined by HPLC was 35%. This solution was injected into a semi-prep HPLC (column: ACE C18, 250 $\times$ 10 mm, 5 μ ; CH₃CN / H₂O (55:45) + 0.1% TFA, isocratic, 3.0 ml/min) and the desired product peak was collected (2.6 GBq, 15% d.c.).

Radiosynthesis of 2-(4-(di-tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂



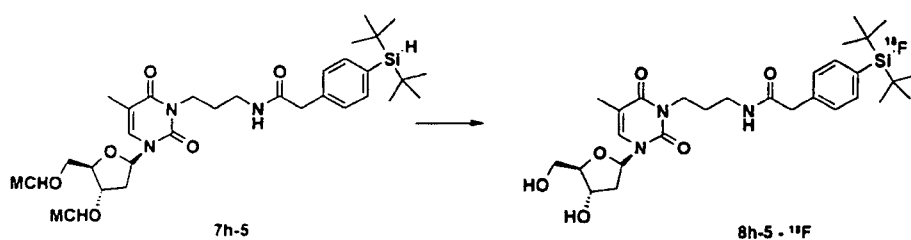
A solution of 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂ (2.0 mg) in anhydrous DMSO (150 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (2.30 GBq). After heating at 110°C for 20 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (ACE C18, gradient 10 mM K₂HPO₄ in CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ in H₂O 5:95 – 95:5 in 7 min, 2.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 75%. The reaction mixture was diluted with 4.0 ml HPLC eluent (CH₃CN / H₂O (45:55) + 0.1% TFA). This solution was injected into a semi-prep HPLC (column: ACE C18, 250 $\times$ 10 mm, 5 μ ; CH₃CN / H₂O (45:55) + 0.1% TFA, isocratic, 3.0 ml/min) and the desired product peak was collected (455 MBq, 25% d.c.).

Radiosynthesis of 2-(4-(di-tert-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂



A solution of 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)acetyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂ (2.0 mg) in anhydrous DMSO (150 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K₂CO₃ complex (257 MBq). After heating at 110°C for 20 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH₃CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (ACE C18, gradient 10 mM K₂HPO₄ in CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ in H₂O 5:95 – 95:5 in 7 min, 2.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 85%. The reaction mixture was diluted with 4.0 ml HPLC eluent (CH₃CN / H₂O (45:55) + 0.1% TFA). This solution was injected into a semi-prep HPLC (column: ACE C18, 250 $\times$ 10 mm, 5 μ ; CH₃CN / H₂O (45:55) + 0.1% TFA, isocratic, 3.0 ml/min) and the desired product peak was collected (55 MBq, 30% d.c.).

Radiosynthesis of 2-(4-(di-tert-butyl-[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydropyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide

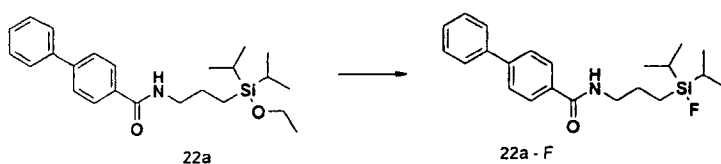


A solution of 2-(4-(di-tert-butylsilyl)phenyl)-N-(3-(3-(4-(1-methoxycyclohexyloxy)-5-((1-methoxycyclohexyloxy)methyl)tetrahydrofuran-2-yl)-5-methyl-2,6-dioxo-2,3-dihydro-pyrimidin-1(6H)-yl)propyl)acetamide (2.0 mg) in anhydrous DMSO (150 μ l) was added to the dried

134

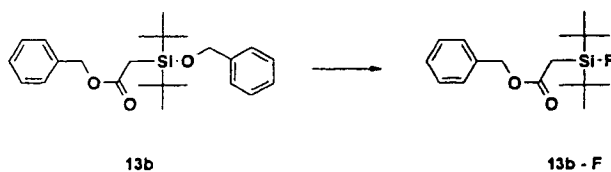
Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (4.03 GBq). After 20 min at 90°C an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, gradient CH_3CN / H_2O 30:70 – 100:0 in 10 min, then CH_3CN / H_2O 100:0 for 15 min, 1.0 ml/min). The sum of yields of the protected, monoprotected and deprotected product(s) determined by HPLC was 68%. For the deprotection step, the reaction mixture was diluted with 9 ml H_2O , the passed through a Waters tC18 Sep-Pak light cartridge. The cartridge as washed with 2 x 5 ml H_2O and then eluted with 1.0 ml CH_3CN . To the eluate 0.5 ml of 1N HCl was added. After incubation at AT for 5 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, gradient CH_3CN / H_2O 30:70 – 100:0 in 10 min, then CH_3CN / H_2O 100:0 for 15 min, 1.0 ml/min). The radiochemical purity of the product determined by HPLC was 95%.

Radiosynthesis of N-(3-([^{18}F]fluorodiisopropylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide



A solution of N-(3-(ethoxydiisopropylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide (5.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex. After heating at 65°C for 15 min an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (PRP-1, CH_3CN / H_2O 85:15 isocratic, 1.0 ml/min). The yield determined by HPLC was 96%. The F-18 labeled product was confirmed by co-injection of an aliquot of the reaction mixture with the F-19 cold standard on analytical HPLC (refer to Figs. 3A, 3B, 3C).

Benzyl 2-(di-tert-butyl-[^{18}F]fluorosilyl)acetate from the benzyloxysilane



135

A solution of benzyl 2-(benzyloxydi-tert-butylsilyl)acetate **13b** (6.0 mg) in anhydrous DMSO (300 μ l) and AcOH (3 μ l) was added to the dried Kryptofix 222 / K_2CO_3 complex (3.4 GBq). After 15 min at RT an aliquot of the reaction mixture was diluted with CH_3CN (1 ml). The crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (CH_3CN / H_2O 85:15 isocratic, 1.2 ml/min, t_R (product) = 8.7 min). The yield determined by HPLC was 28%. The peak of the [^{18}F]-labeled product was confirmed by coinjection.

Examples for Hydrolytic Stability

The time dependent degree of hydrolysis of compounds having general chemical Formula II in which F is a fluorine atom of isotope 19 to compounds having general chemical Formula I in which X is a hydroxy group was determined at physiological pH (7.0). From the kinetics the hydrolytic half-life ($t_{1/2}$) measured in hours [h] of compounds having general chemical Formula II in which F is a fluorine atom of isotope 19 were calculated (Table 1, Column 2).

The ratio of the hydrolytic half-lives of the compounds having general chemical Formula II in which F is a fluorine atom of isotope 19 and the radioactive half-life of the 18-F isotope (1.83 hours) is defined as relative stability (Table 1, Column 3).

After 6 hours 90% of the 18-F isotope have been decayed. The fraction of intact compounds having general chemical Formula II in which F is a fluorine atom of isotope 19 in % is given in Table 1, Column 4.

Compounds having general chemical Formula II in which F is a fluorine atom of isotope 18 are considered as useful for PET applications if the relative stability of their analogs bearing a fluorine atom of isotope 19 exceed a factor of four and if at least 50% of these compounds remain intact after 6 hours under hydrolytic conditions at pH 7.

Data are listed in Table 1

In vitro binding affinity

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 -[Tyr⁴]-Bombesin

136

n

(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 MgCl₂, 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 ¹²⁵I-[Tyr⁴]-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.

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), diisopropyl-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--L₁--B₁-OH.

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 520 x g at room temperature. Signals were measured in a TopCount (Perkin Elmer) for 1 min integration time per well. The IC₅₀ was calculated by nonlinear regression using the GraFit data analysis software (Erithacus Software Ltd.). Furthermore, the K_i was calculated based on the IC₅₀ for test compound as well as the K_D and the concentration of the ligand ¹²⁵I-[Tyr⁴]-Bombesin. Experiments were done with quadruple samples.

137

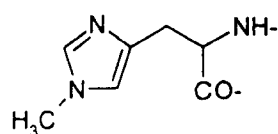
n

Aminoacid abbreviations

All natural amino acids are represented by 3-letter codes. Unless otherwise stated all the aminoacids have L-configurations.

Sta – Statine

His(3Me) – 3 – methylhistidine



Ava – 5-aminovaleric acid

AOC – 8-aminooctanoic acid

tBuGly – t-butylglycine

tBuAla – t-butylalanine

β hLeu – β -homoleucine

β hIle – β -homoisoleucine

Lys(Me)₂ – ϵ -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-aminocyclohexanecarboxylic acid

136

WO 2008/040441

PCT/EP2007/008044

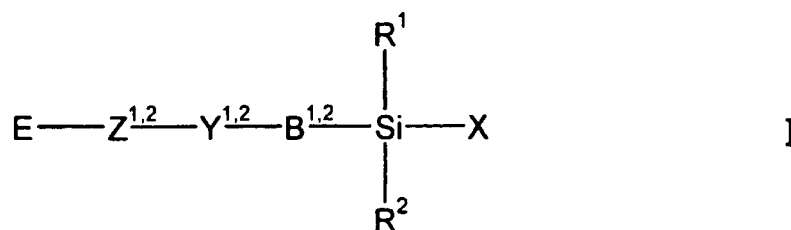
n

AHMHxA – (3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-5-methylhexanoic acid

139

Claims:

1. A compound having general chemical Formula I



wherein

X represents a leaving group suitable for fluorination selected from the group comprising hydrogen and OR³,

wherein R³ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, C₂-C₁₀ alkynyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

R¹ and R², independently, are selected from the group comprising hydrogen, linear and branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl,

-B¹- is selected from the group comprising -[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-A-,

wherein n and m, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁴-,

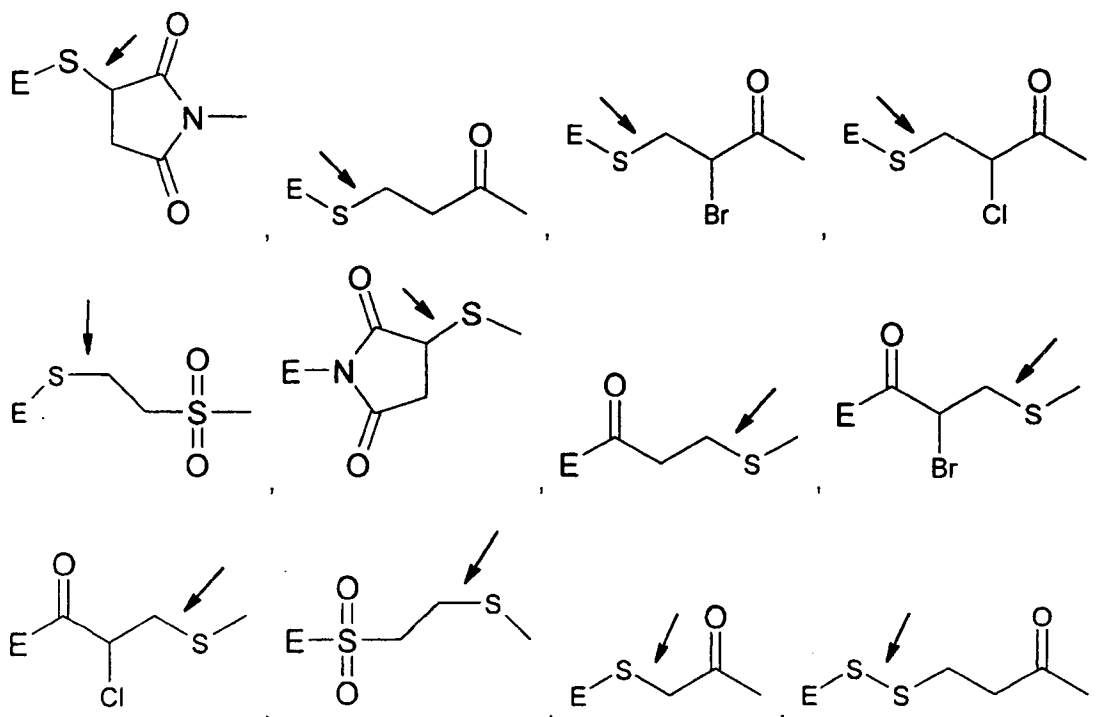
wherein R⁴ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

A represents alkyl, unsubstituted or substituted aryl or heteroaryl,

E-Z¹-Y¹- represents a moiety selected from the group comprising EO-C(=O)-, ENR⁵-C(=O)-, EC(=O)-O-, EC(=O)-NR⁵-, ENR⁵-SO₂-, ESO₂-NR⁵-, E-O-, E-(S)_p-, E-NR⁵-, ENR⁶C(=O)-NR⁷-, ENR⁶-C(=O)NR⁷-, ENR⁶C(=S)-NR⁷-, ENR⁶-C(=S)NR⁷-, EO-C(=O)O-, EOC(=O)-O-, EOC(=S)-O-, EO-C(=S)O-,

wherein the long single bond explicitly shown in the Formulae herein above is the bond between Z¹ and Y¹, and

140



wherein the arrows shown in the Formulae herein above indicate the bond between Z^1 and Y^1 ,

R^5 , R^6 and R^7 , independently, represent hydrogen, linear or branched C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

p is any integer from 1 to 3, and

wherein $E-Z^1$ is a targeting agent radical and E is a biomolecule,

or

$-B^2$ represents a C_1 - C_{10} alkyl-, unsubstituted or substituted -aryl- or unsubstituted or substituted -heteroaryl-,

$-Y^2$ is selected from the group comprising a bond, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_d-$, $-S(=O)-$, $-C(=O)-C\equiv C-$, $-C(=O)-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$, $-SO_2-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$, $-O-C(=O)-$, $-NR^{10}-$, $-O-$, $-(S)_p-$, $-NR^{12}-C(=O)-$, $-NR^{12}-C(=S)-$, $-O-C(=S)-$, $-C_1$ - C_6 -cycloalkyl-, -alkenyl-, -heterocycloalkyl-, unsubstituted or substituted -aryl-, unsubstituted or substituted -

pull

heteroaryl-, -aralkyl-, -heteroaralkyl-, -alkyloxy-, -aryloxy-, aralkoxy -NR¹³-SO₂-, -SO₂-NR¹³-,
 -O-C(=O)-NR¹³-, -NR¹²-C(=O)-NR¹³-, -NH-NH- or -O-NH-,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁹-,

wherein R⁹ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

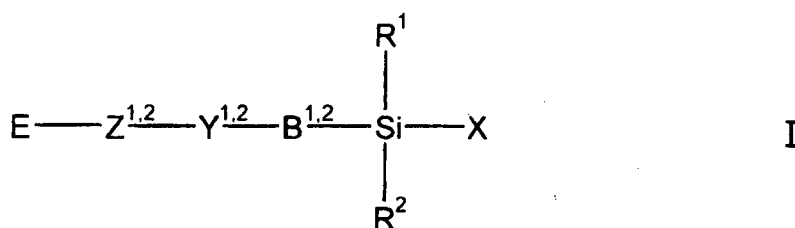
p is an integer from 1 to 3,

R¹⁰ and R¹², independently, are selected from the group comprising hydrogen,
 unsubstituted or substituted linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl and
 R¹³ represents hydrogen, unsubstituted or substituted linear or branched C₁-C₁₀ alkyl, aryl,
 cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl,

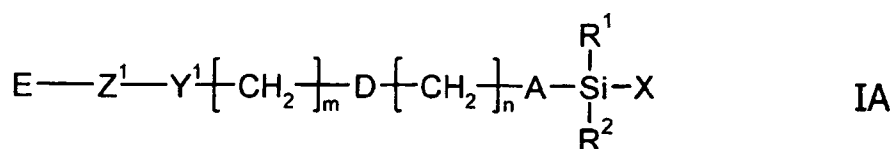
wherein E-Z²- is a targeting agent radical, wherein E is a biomolecule and Z² represents a
 moiety selected from the group comprising a bond and a spacer, wherein the spacer is a
 natural or un-natural amino acid sequence or a non-amino acid group.

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



is



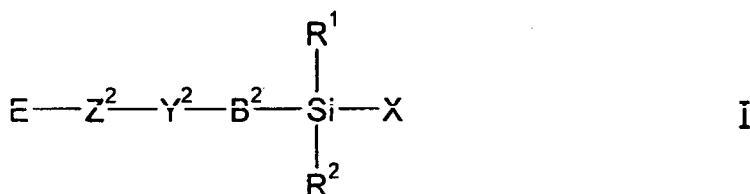
wherein:

142

X, R¹, R², A, n, m, D and E-Z¹-Y¹ have the same meanings as in Formula I according to claim 1, and

E-Z¹ is a targeting agent radical and E- is a biomolecule.

3. The compound according to claim 1, wherein



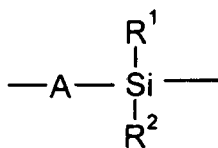
is



wherein

X, E, Z², Y², A, n, m, and D have the same meanings as in Formula I according to claim 1,

-L- is



wherein R¹ and R², independently, are selected from the group comprising hydrogen, branched or linear C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

A represents a C₁-C₁₀ alkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl, and

-Y²- is a functional group or a chain containing functional group connecting -L- to -Z²- and which is selected from the group comprising a bond, -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-(CH₂)_n-, -SO-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-,

143

-NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-, -C₁-C₆ cycloalkyl-, -NR¹³SO₂-,
-SO₂NR¹³-, OC(=O)-NR¹³-, -NR¹²C(=O)NR¹³-, -NH-NH-, and -O-NH-,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

-D- represents a bond, -S-, -O- or -NR⁹-,

wherein R⁹ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

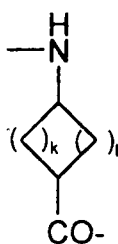
p is any integer from 1 to 3,

R¹⁰ and R¹², independently, are selected from the group comprising hydrogen,
unsubstituted or substituted or branched or linear C₁-C₁₀ alkyl, aryl, heteroaryl and
aralkyl, and

R¹³ represents hydrogen, unsubstituted or substituted linear or branched C₁-C₆ alkyl, aryl,
cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

4. The compound according to any one of the preceding claims wherein the leaving group, X is selected from the group consisting of hydrogen or OR³ wherein R³ is hydrogen, (C₁-C₁₀)alkyl, C₁-C₁₀ alkenyl or C₁-C₁₀ alkynyl.
5. The compound according to any one of the preceding claims wherein R³ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkenyl or C₁-C₆ alkynyl.
6. The compound according to any one of the preceding claims wherein R³ is hydrogen or C₁-C₆ alkyl.
7. The compound according to any one of the preceding claims wherein R¹ and R², independently, are branched C₂-C₅ alkyl.
8. The compound according to any one of the preceding claims wherein R¹ and R² are selected from the group comprising iso-propyl, tert-butyl and iso-butyl.
9. The compound according to any one of the preceding claims wherein -Y^{1,2}- is selected from the group comprising -C(=O)- and -SO₂-.
10. The compound according to any one of the preceding claims, wherein -Z²- is an amino acid sequence comprising two (2) to twenty (20) amino acid residues.

11. The compound according to any one of the preceding claims, wherein $-Z^2-$ 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 is 0-4.

12. A compound according to any one of the preceding claims, wherein $-Z^2-$ is a non-amino acid moiety selected from the group comprising
 $-C(=O)-(CH_2)_p-NH-$, with p being an integer from 2 to 10, and $-C(=O)-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-NH-$,
 wherein q being an integer 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,.
13. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the biomolecule E is selected from the group comprising peptides, peptidomimetics, small molecules and oligonucleotides.
14. The compound according to any one of the preceding claims wherein the targeting agent radical $-Z^1-E$ is $-NR'-$ peptide, $-NR'-(CH_2)_n-$ peptide, $-NR'-$ small molecules, $-NR'-(CH_2)_n-$ small molecules, $-NR'-$ oligonucleotide or $-NR'-(CH_2)_n-$ oligonucleotide
 wherein R' is selected from the group comprising hydrogen and alkyl,
 n is from 1 to 6.
15. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the biomolecule E is a peptide comprising from 4 to 100 amino acids.

145

16. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the biomolecule E 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 Y₁ 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 ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$), 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.
17. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the biomolecule E is bombesin, somatostatin or neuropeptide Y₁ and analogs thereof.
18. The compound according to any one of the preceding claims, wherein the biomolecule E comprises bombesin analogs having sequence III or IV:

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type A) III, with

T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH

AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)

AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

AA₅ = Gly, (N-Me)Gly

AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA₇ = Sta, Statine analogs and isomers, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA and γ -substituted aminoacids

AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type B) IV, with:

T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH

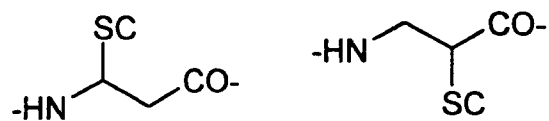
AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)

AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

$AA_5 = \beta\text{Ala}$, β^2 - and β^3 -amino acids as shown herein after



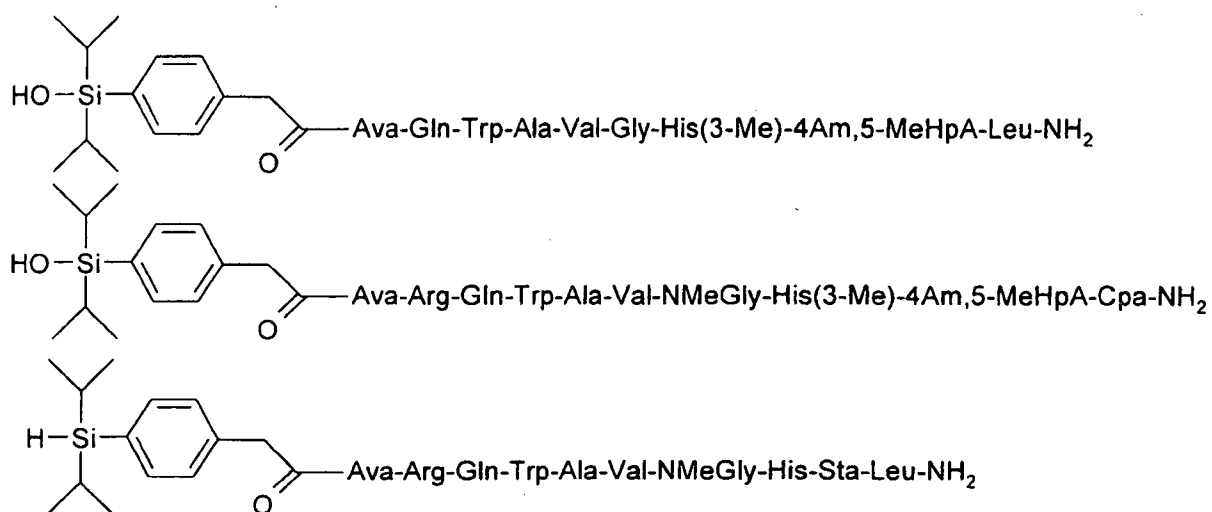
wherein SC represents side chain found in proteinogenic amino acids and homologs of proteinogenic amino acids,

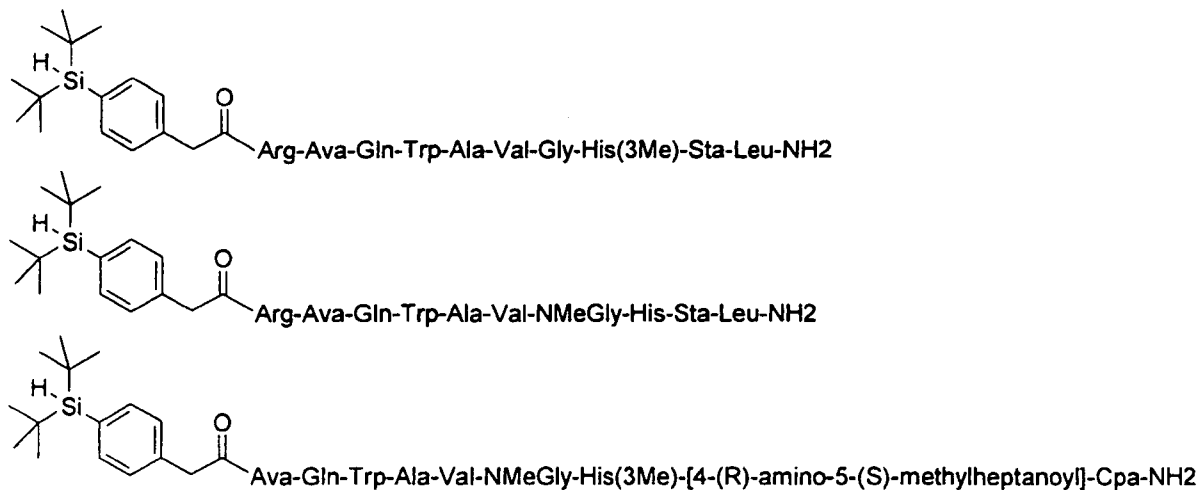
AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA₇ = Phe, Tha, Nal,

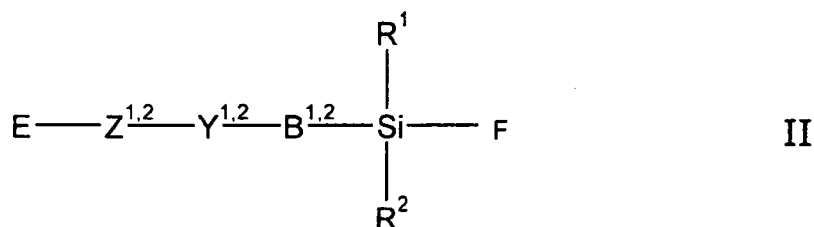
AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

19. The compound according to any one of the preceding claims selected from





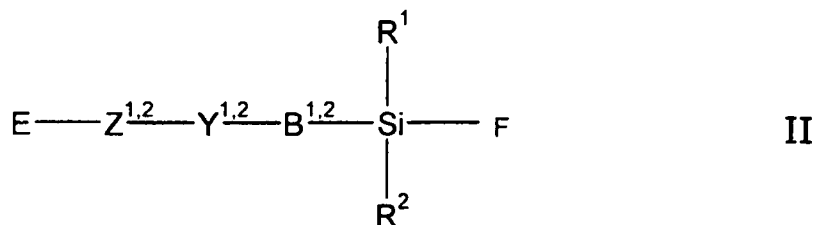
20. A compound having the general chemical Formula II



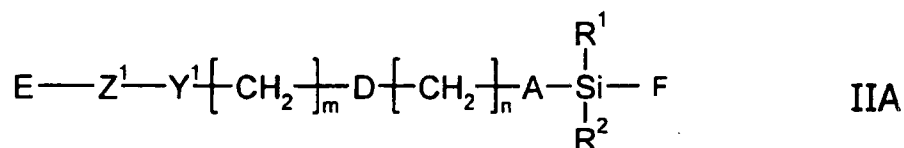
wherein $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$, E, R^1 and R^2 have the same meanings as in Formula I ,
 F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope,

and a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

21. The compound according to claim 20, wherein



is

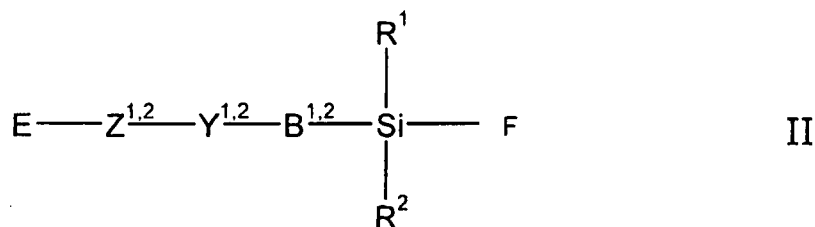


F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope,

R^1 , R^2 , A, n, m, D and $E-Z^1-Y^1$ have the same meanings as in Formula I above, and

$E-Z^1$ is a targeting agent radical, wherein E is a biomolecule.

22. The compound according to claim 20, wherein

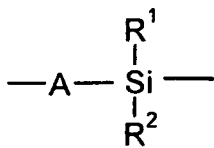


has the following meaning



wherein

F is fluorine isotope wherein F is selected from radioactive or non-radioactive isotope,



-L- is

wherein R^1 and R^2 , independently, are selected from the group comprising hydrogen, linear or branched C_1 - C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl and

A represents alkyl, unsubstituted or substituted aryl or unsubstituted or substituted heteroaryl,

$-Y^2-$ is a functional group or a chain containing functional group connecting $-L-$ to $-Z^2-$ and which is selected from the group comprising a bond, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_d-$, $-SO-$, $-C(=O)-C\equiv C-$, $-C(=O)-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$, $-SO_2-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$, $-O-C(=O)-$, $-NR^{10}-$, $-O-$, $-(S)_p-$, $-NR^{12}-C(=O)-$, $-NR^{12}-C(=S)-$, $-O-C(=S)-$, $-C_1-C_6$ cycloalkyl-, $-alkenyl-$, $-heterocycloalkyl-$, unsubstituted or substituted aryl-, unsubstituted or substituted $-heteroaryl-$, $-aralkyl-$, $-heteroaralkyl-$, $-alkyloxy-$, $aryloxy-$, $-aralkyloxy-$, $-aryl-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-SO_2NR^{13}-$, $OC(=O)-NR^{13}-$, $-NR^{12}C(=O)NR^{13}-$, $-NH-NH-$, and $-O-NH-$,

wherein d is an integer from 1 to 6,

m and n, independently, are any integer from 0 to 5,

$-D-$ represents a bond, $-S-$, $-O-$ or $-NR^9-$,

Wherein R^9 represents hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl,

p is any integer from 1 to 3,

R^{10} and R^{12} , independently, are selected from the group comprising hydrogen, unsubstituted or substituted or linear or branched C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl and aralkyl, and

R^{13} represents hydrogen, substituted or unsubstituted, linear or branched C_1-C_{10} alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

$E-Z^2-$ is a targeting agent radical, wherein E is a targeting agent and Z^2 represents a moiety selected from the group comprising a bond and a spacer, wherein the spacer is a natural or un-natural amino acid sequence or a non-amino acid group and

E is a biomolecule.

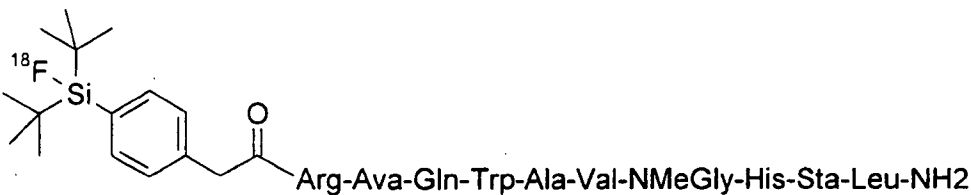
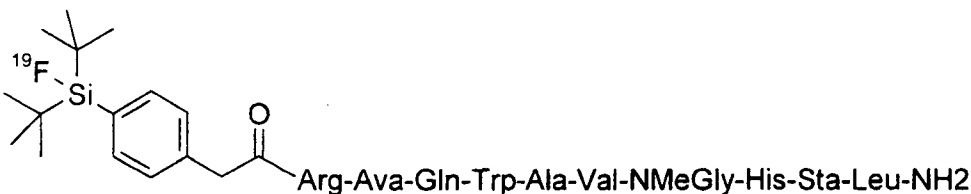
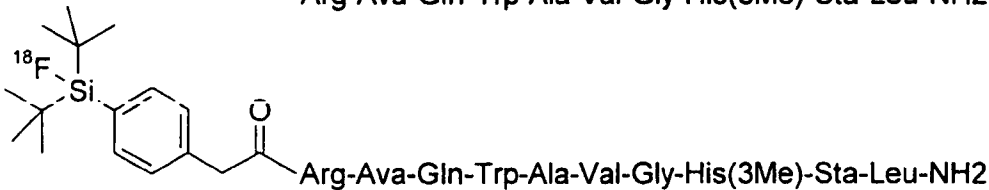
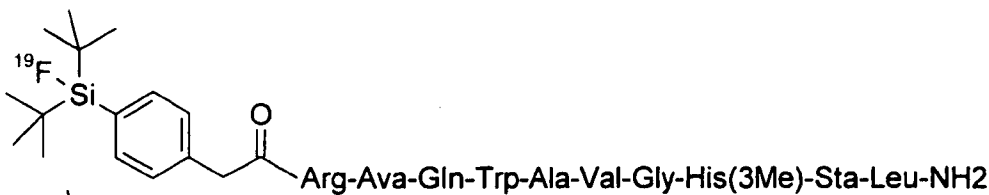
23. The compound according to any one of claims 20 – 22 wherein $F = {}^{18}F$.

24. The compound according to any one of claims 20 – 23 selected from

- IIA-c-2: ${}^{18}F-Si(tBu)_2-C_6H_4-CH_2-CO-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2$,

150

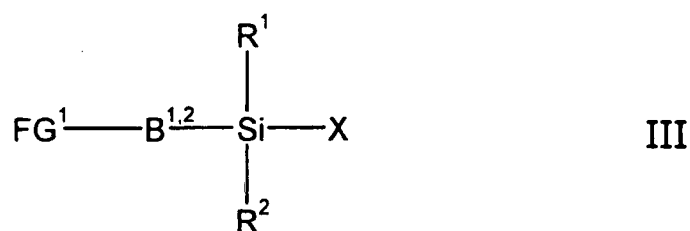
- IIB-c-1: ^{19}F -Si(iPr)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-c-2: ^{19}F -Si(tBu)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂.



- [4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
 - 2-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
 - 4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-benzoic acid
 - [4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-methanol
 - 3-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
 - 3-[4-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
 - 3-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
 - 3-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
 - 2-[3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
 - [3-(Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
 - [4-(Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid and
 - 4-(Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-benzoic acid
- wherein fluoro means ^{18}F or ^{19}F .

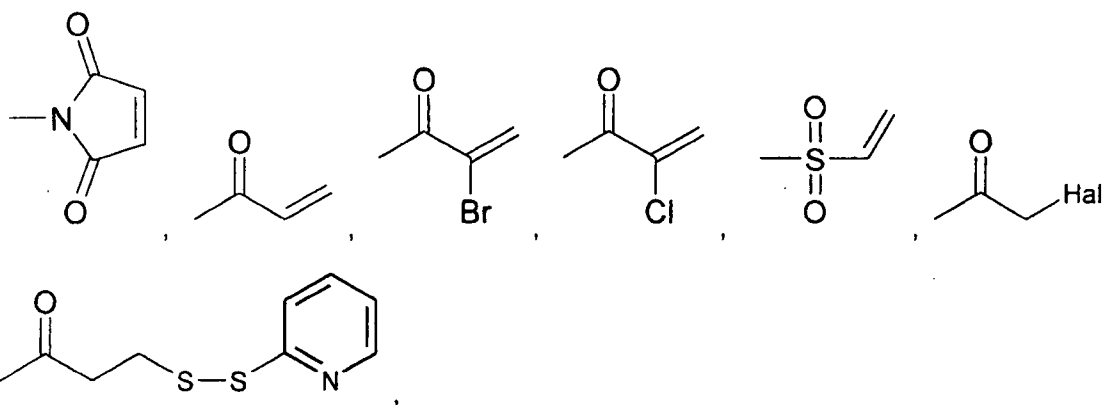
25. A compound having general chemical Formula III

151



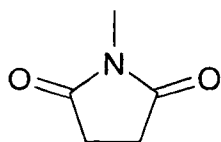
wherein

FG¹ - represents -OH, -Hal, -N₃, -CO₂R⁸, -NHR⁵, -N=C=O, -O=C=N, -S=C=N, -N=C=S, -O-SO₂-Aryl, -O-SO₂-Alkyl, -SO₂-Hal, -S₃H, -SH, -O-C(=O)-Hal, -O-C(=S)-Hal,



wherein Hal represents a halogen atom, and

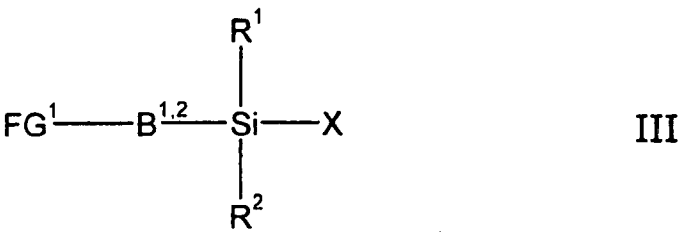
R⁸ represents hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, aralkyl or



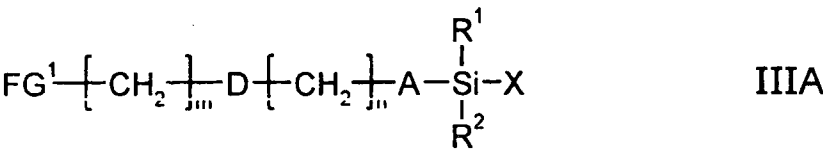
and wherein X, R¹, R² and B^{1,2} have the same meanings as in Formula I.

26. The compound according to claim 25, wherein

152



is



wherein X, R¹, R², A, D, m and n have the same meanings as in Formula IA and FG¹ has the same meaning as in Formula III.

27. The compound selected from
- (Di-tert-butyl-hydroxy-silanyl)-acetic acid
 - [4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
 - [4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
 - (4-Diisopropylsilanyl-phenyl)-acetic acid
 - (4-Diisopropylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - [4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 4-Diisopropylsilanyl-benzoic acid
 - 4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid
 - 4-Diisopropylsilanyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 4-(Hydroxy-diisopropyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 3-(4-Diisopropylsilanyl-phenyl)-propionic acid
 - 3-(4-Diisopropylsilanyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - 3-(3-Diisopropylsilanyl-phenyl)-propionic acid
 - 3-(3-Diisopropylsilanyl-phenyl)-propionic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - (3-Diisopropylsilanyl-phenyl)-acetic acid
 - (3-Diisopropylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
 - (4-Diisobutylsilanyl-phenyl)-acetic acid

153

- (4-Diisobutylsilanyl-phenyl)-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- [4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- [4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- 4-Diisobutylsilanyl-benzoic acid
- 4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid
- 4-Diisobutylsilanyl-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 4-(Hydroxy-diisobutyl-silanyl)-benzoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 4-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid
- 4-[3-(Ethoxy-diisopropyl-silanyl)-propylcarbamoyl]-butyric acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 5-[Diisobutyl-(4-phenyl-butoxy)-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 5-[(4-Polystyrene-methoxy-benzyloxy)-diisobutyl-silanyl]-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 5-(Polystyrene-methoxy-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester
- 5-(Polystyrene-ethoxy-diisobutyl-silanyl)-pentanoic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester.

28. A method for producing a compound having general chemical Formula I as defined in any one of claims 1 – 19, wherein a compound of general Formula III, as defined in any one of claims 25 – 27, is reacted with a compound of general Formula IV:



wherein

FG^2 has the meaning as given herein above for FG^1 , and E has the same meaning as defined in any one of claims 1 – 19.

29. A method for producing a compound having general chemical Formula II, as defined in any claims 20 – 24 wherein X is F, wherein F is a fluorine isotope, said method comprising the step of reacting a compound having general chemical Formula I with a fluorinating agent.
30. The method according to claim 29 wherein the step of reacting is at a reaction temperature of 80°C or less.

15H

31. The method according to claim 30 wherein the reaction temperature is 50°C or less.

32. A compound selected from

- [4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
- 4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-benzoic acid
- [4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-methanol
- 3-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
- 3-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
- 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propan-1-ol
- 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propionic acid
- 2-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-ethanol
- [3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- [4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-phenyl]-acetic acid
- 4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-butyl-silanyl)-benzoic acid
- N-(3-([¹⁸F]Fluoro-dimethylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide
- N-(3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propylsilyl)propyl)biphenyl-4-carboxamide
- [¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane
- [¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-{4-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-phenyl}-silane
- 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂
- 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-propanyl-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂
- 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propyl-silanyl)-phenyl]-acetyl-Ala-Gln-Trp-Gly-His(3-Me)-FA1010-Leu-NH₂
- Benzyl 2-(di-*tert*-butyl-[¹⁸F]fluorosilyl)acetate
- Benzyl 2-(di-*tert*-butyl-[¹⁸F]fluorosilyl)acetate
- 1-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)acetyl -Val-βAla-Phe-Gly-NH₂
- N-Benzyl-2-(4-(di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetamide
- N-Benzyl-2-(4-(di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetamide
- 2-(4-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)phenyl)acetyl-Ala-Gln-Trp-Gly-His(3-Me)-FA1010-Leu-NH₂

155

33. A composition comprising a compound having general chemical Formula I or II a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof.
34. The composition according to claim 33, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.
35. A method for imaging wherein the method comprising the step of introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula II according to any one of claims 20 - 24, or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof and imaging said patient.
36. A kit comprising a vial containing a predetermined quantity of the compound having general chemical Formula I according to any one of claims 1 - 19, or a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug.
37. A compound having general chemical Formula I or II according to any one of claims 1 - 24, 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.
38. A compound having general chemical Formula II according to any one of claims 20 - 24, 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.
39. A compound having general chemical Formula II according to any one of claims 20 - 24, 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).
40. A use of the compound having any one of general chemical Formulae I or II according to any one of claims 1 - 24, or of a pharmaceutically acceptable salt of an inorganic or

156

organic acid thereof, a hydrate, complex, ester, amide, solvate and prodrug thereof, for the manufacture of a medicament.

41. A use of the compound having any one of general chemical Formulae I or II according to any one of claims 1 – 24, 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.
42. The use according to claim 41 wherein the diagnostic imaging agent is for positron emission tomography.
43. The use according to claim 41 for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent.
44. The use according to any one of claims 41 -43 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.

159

Rad

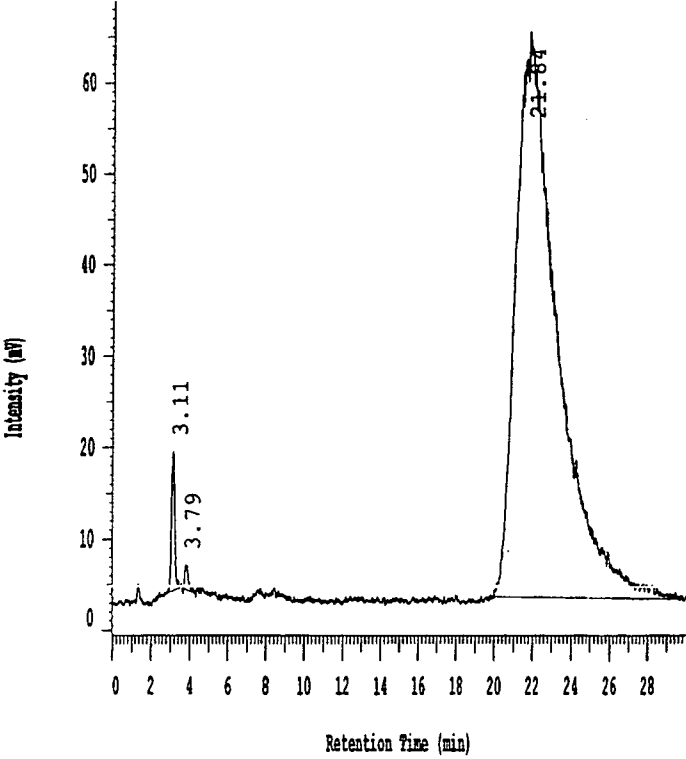


Fig 1A

UV

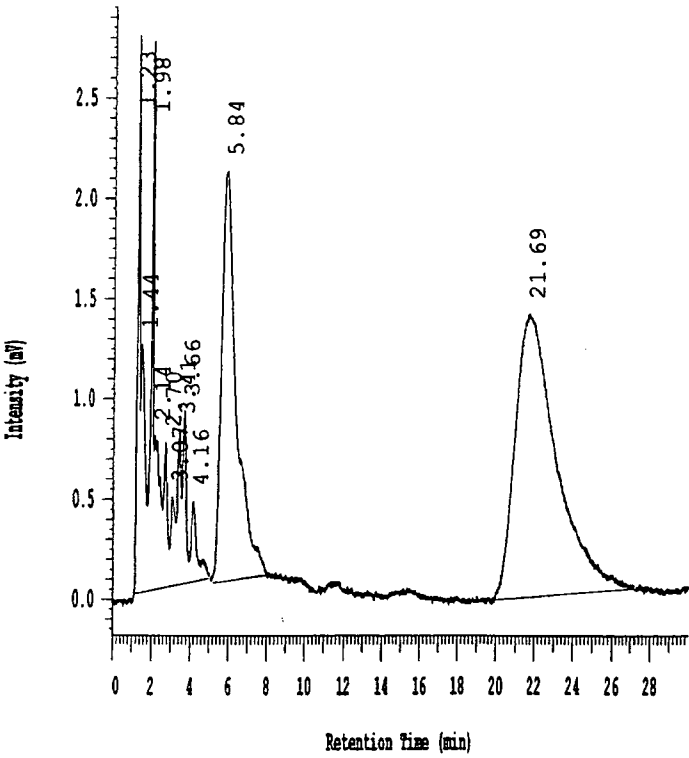


Fig. 1B

158

Overlay

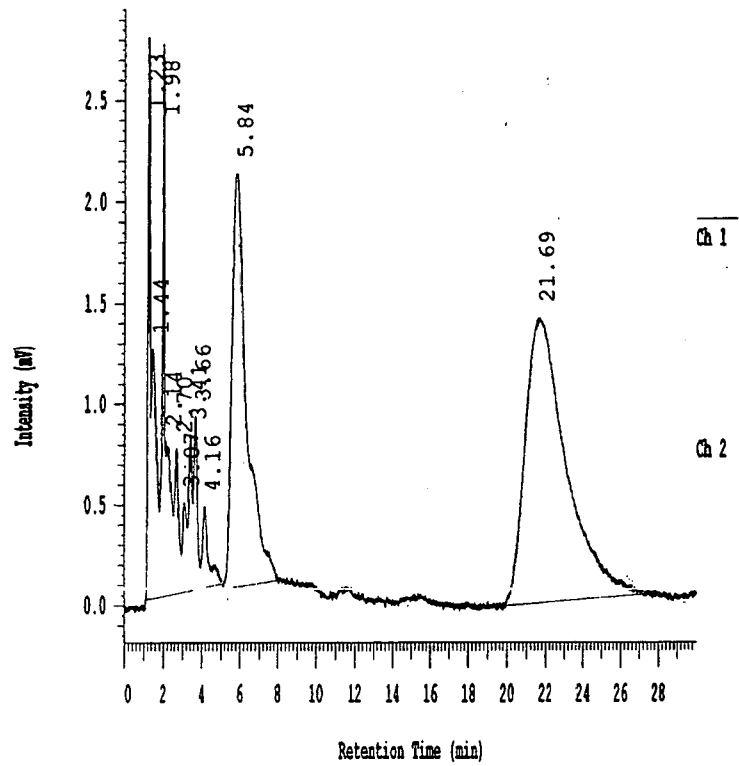


Fig. 1C

Rad

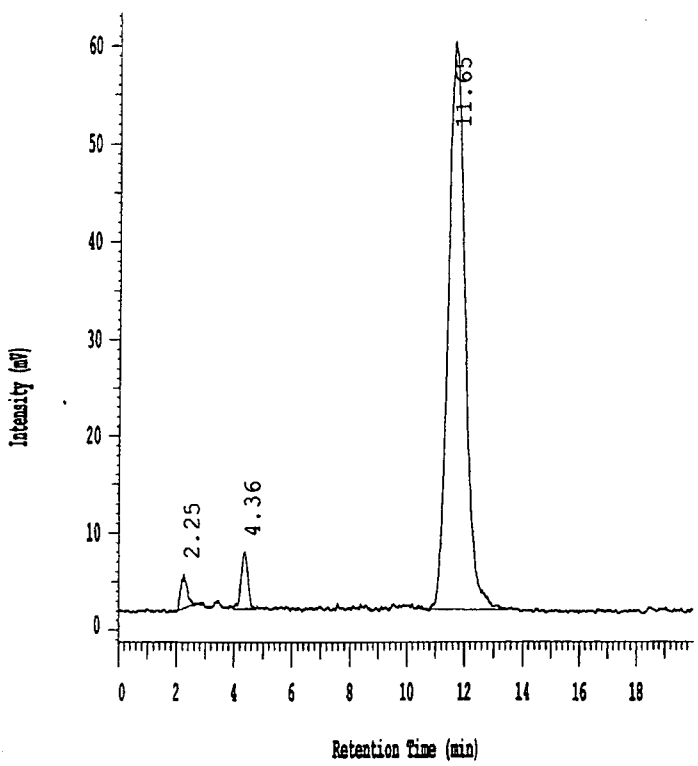


Fig. 2A

159

UV

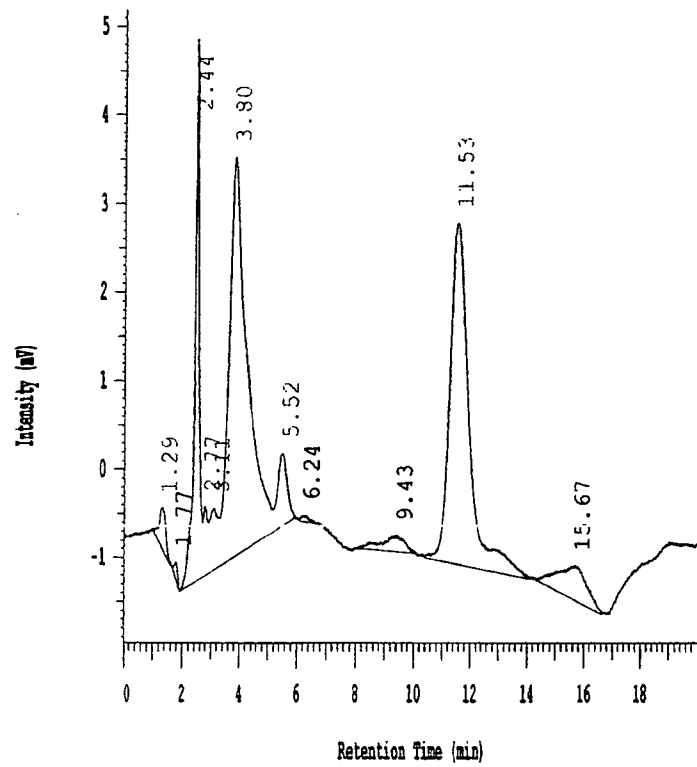


Fig. 2B

Overlay

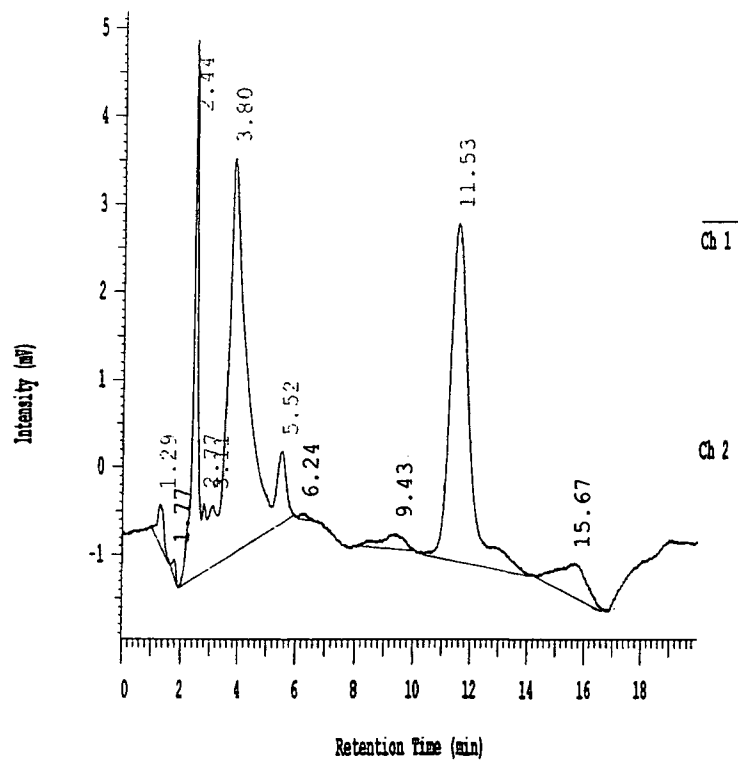


Fig. 2C

160

Rad

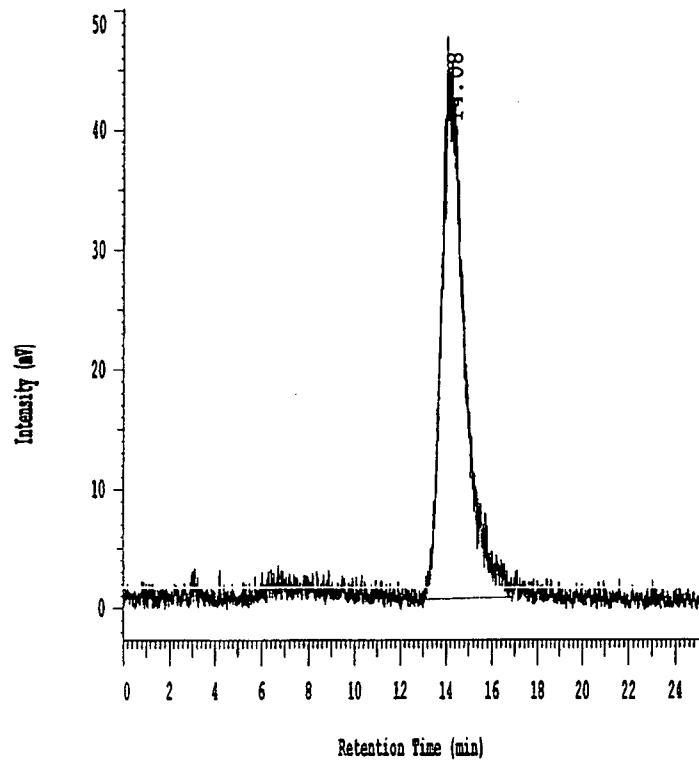


Fig. 3A

UV

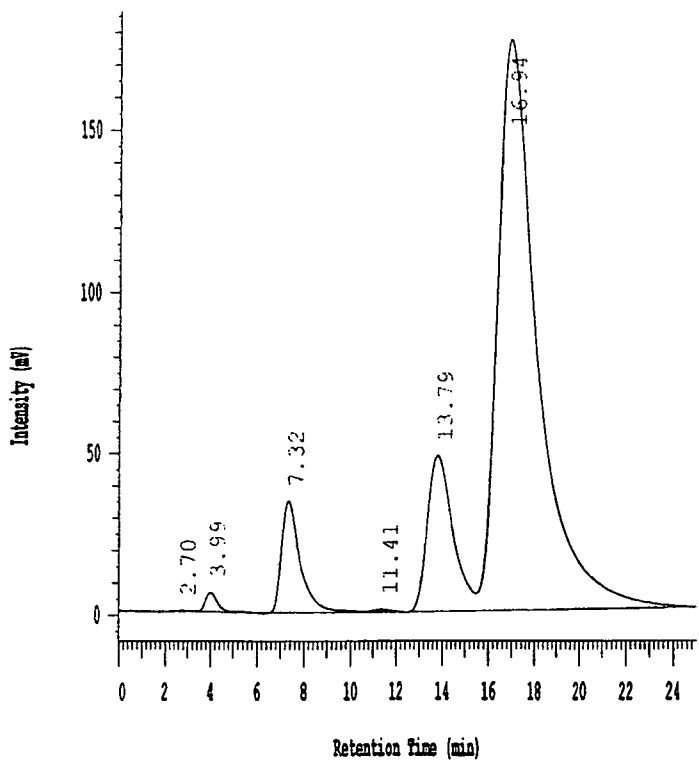


Fig. 3B

Overlay

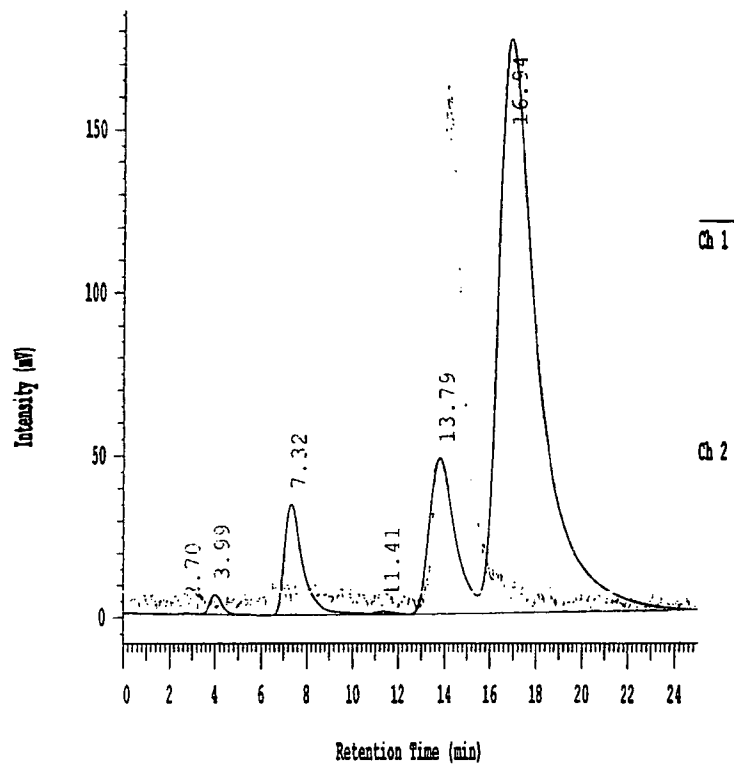


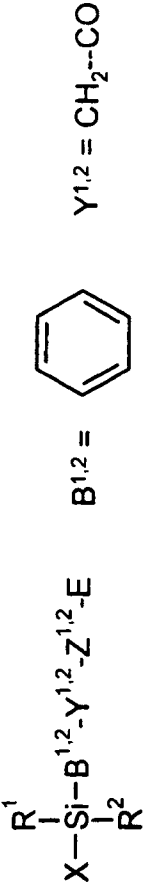
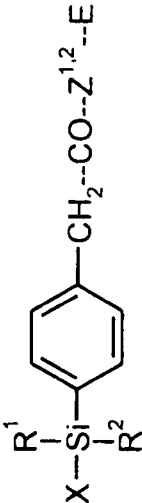
Fig. 3C

TABLE 1

Compound	t _{1/2} [h]	rel. stability	% intact after 6 h
5b - F	24.7	13.5	82
4b - F	66.8	36.5	84
3b - F	76.4	41.8	94
3a - F	49.4	27.0	90
5a - F	10.9	6.1	66
4a - F	28.1	15.4	85
3c - F	99.9	54.6	95
4c - F	> 100.0	> 54.6	90
5c - F	59.0	32.2	92
3e - F	> 100.0	> 54.6	> 95
4e - F	43.3	23.7	89
5e - F	22.2	12.1	81
3d - F	> 100.0	> 54.6	> 95
4d - F	23.3	12.7	78
5d - F	20.0	10.9	78
5k - F	8.7	4.8	61
3k - F	19.2	10.7	79
3j - F	8.1	4.5	59
5j - F	3.5	1.9	31
3i - F	0.07	0.04	<< 1
22 - F	33.6	18.4	83
30a - 1F	13.8	7.5	71

Handwritten signature

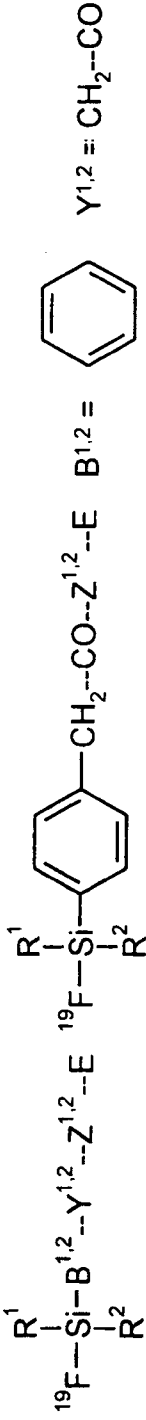
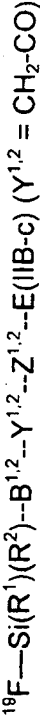
Table 2



X	R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}	-E
1c-1	HO	i-Pr	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Ava-	-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH ₂
1c-2	H	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Ava-	-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH ₂
1c-3	H	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Arg-Ava	-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH ₂
1c-4	H	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Arg-Ava	-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH ₂

769

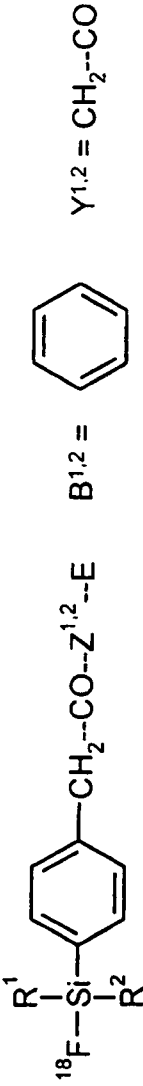
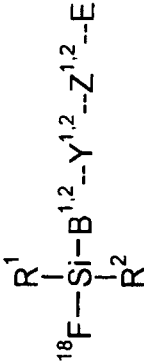
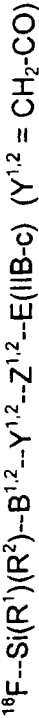
Table 3



R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}	E
IIB-c-1	i-Pr	i-Pr	CH ₂ -CO	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu-NH ₂
IIB-c-2	t-Bu	t-Bu	CH ₂ -CO	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa-NH ₂

165

Table 4



R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}	E

IIA-c-2	t-Bu	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ CO	Ava	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA ~ 4-amino-5-methylheptanoic acid - Cpa-NH ₂

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 10 de abril de 2008 (10.04.2008)**
 (10) **Número de publicación internacional: WO 2008/040441 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
A61K 31/695 (2006.01) A61K 51/08 (2006.01)
C07F 7/02 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07K 1/13 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2007/008044**
 (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:**
 06076823.1 del 02 de octubre de 2006 (02.10.2006) EP
 06076869.4 del 11 de octubre de 2006 (11.10.2006) EP
 07090043.6 del 12 de marzo de 2007 (12.03.2007) 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): SRINIVASAN, Ananth**
 [US/DE]; Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin (DE). **LEHMANN, Lutz** [DE/DE];
 Bornemannstrasse 6, 13357 Berlin (DE). **VOIGTMANN, Ulrike** [DE/DE];
 Boyenstrasse 42, 10115 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE];
 Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE). **AMETAMEY, Simon**
 [CH/CH]; Uetlibergstrasse 308, CH-8045 Zürich (CH). **KLAR, Ulrich**
 [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). **HÖHNE, Aileen** [CH/CH];
 Engadinerweg 5, CH-8049 Zürich (CH). **MU, Linjing** [CN/CH];
 Kurzlängweg 38, 4123 Allschwill (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 euroa-

267

siatica (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).

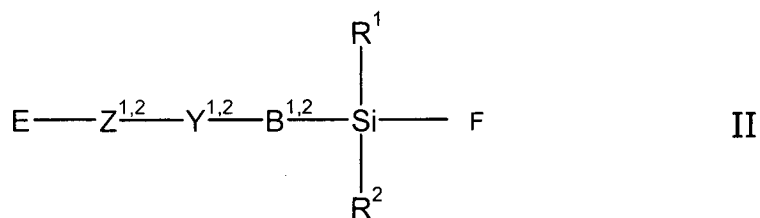
Publicado:

- sin el informe de búsqueda internacional y será publicado nuevamente luego de recibir dicho informe

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

(54) **Título:** MARCACIÓN CON FLÚOR RADIOACTIVO

(57) **Resumen:**



La presente invención se relaciona con nuevos compuestos adecuados para ser marcados o ya marcados radioactivamente con ^{18}F , métodos para preparar dichos compuestos y uso de los mismos para diagnóstico por imágenes. Los compuestos radioactivos se caracterizan por la Fórmula II, en la cual F, R^1 , R^2 , $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$ y E tienen los valores que se definen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

3
168

MARCACIÓN CON FLÚOR RADIOACTIVO

5 Campo de la invención

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos adecuados para ser marcados con un isótopo de flúor, preferentemente ^{18}F , o que ya está marcado con un isótopo de flúor, preferentemente ^{18}F , con métodos para preparar tales compuestos, con composiciones que comprenden dichos compuestos, con conjuntos de elementos que comprenden dichos compuestos o composiciones y con los usos de dichos compuestos, composiciones o conjuntos de elementos para el diagnóstico por imágenes, preferentemente para la tomografía de emisión de positrones (PET).

Antecedentes técnicos

El diagnóstico por imágenes molecular presenta un gran potencial para detectar el progreso de una enfermedad o la eficacia terapéutica antes que la mayoría de los métodos convencional en los campos de la oncología, neurología y cardiología. Entre las diversas tecnologías de diagnóstico por imágenes molecular prometedoras que se han desarrollado, tales como diagnóstico por imágenes ópticas y MRI, la tomografía de emisión de positrones (PET) es de particular interés para el desarrollo de drogas debido a su gran sensibili-

169

dad y capacidad para proveer datos cuantitativos y cinéticos.

Durante los últimos pocos años, ha aumentado el escaneo *in vivo* usando PET. La PET es una herramienta médica y de
5 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 rea-
10 lizar el diagnóstico por imágenes *in vivo* de trastornos se usan marcas radioactivas que consisten en un radionucleido unido en forma estable a una biomolécula.

Cuando se diseña un marcador radiofarmacéutico efectivo para usar como agente de diagnóstico, es imperativo que la
15 droga tenga propiedades de direccionamiento y farmacocinéticas *in vivo* apropiadas. Fritzberg *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **1992**, 33:394, establecieron además que la química de radionúclidos y ligamientos asociados desestima la necesidad de optimizar la unión y marcación de modificaciones químicas de
20 la biomoléculas transportadora. 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 marca radioactiva.

Los radionucleidos usados en el análisis con PET son
25 típicamente isótopos que presentan una vida media breve, ta-

MO

les 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 radionúclidos se incorporan en compuestos o biomoléculas biológicamente activos cuya función es la de transportar el radionúclido hacia el sitio buscado dentro del cuerpo, p.ej., hacia un tumor.

Los isótopos emisores de positrones incluyen carbono, nitrógeno y oxígeno. Estos isótopos pueden reemplazar a sus contrapartes no radioactivas en los compuestos blanco para producir marcas que funcionan biológicamente y que son químicamente idénticas a las moléculas originales para el diagnóstico por imágenes con PET. Por otro lado, ^{18}F es el isótopo de marcación más conveniente debido a su vida media relativamente prolongada (109,6 min) lo que permite preparar las marcas de diagnóstico y el subsiguiente estudio de procesos bioquímicos. Además, su baja energía β^+ (635 keV) también resulta ventajosa.

Las marcas para PET son o a menudo incluyen una molécula de interés biológico. Las biomoléculas desarrolladas para su uso en PET han sido mayormente para lograr un direccionamiento específico en el paciente como, por ejemplo, FDG,

FLT, L-DOPA, metionina y desoxitimidina. Debido a su uso específico, dichas biomoléculas a menudo se conocen como "agentes de direccionamiento".

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 marcado radioactivamente en los tejidos que expresan el receptor. Sin embargo, aún se están investigando cuáles son los péptidos que pueden marcarse con efectividad y bajo qué condiciones ha de ocurrir la marcación. 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*, julio, 2000, 30,(3);195-

7
172

208, proveen un listado no exhaustivo de péptidos que se unen a los receptores relacionados con tumores, es decir, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo (VIP), bombesina que se une al receptor del péptido liberador de gastrina (GRP), gastrina, colecistoquinina (CCK) y calcitonina.

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 ende, se conocen diversos conectores. C.J. Smith et al.,
10 "Radiochemical investigations of ^{177}Lu -DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH₂: 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 marcada radioactivamente, donde el conector es DOTA-X, donde X es un enlace de carbono. Sin embargo, la
15 marca radioactiva, ^{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 marca radioactiva apropiada para el diagnóstico por imágenes de tumores.
20

E. Garcia Garayoa et al., "Chemical and biological characterization of new $\text{Re}(\text{CO})_3/[^{99\text{m}}\text{Tc}](\text{CO})_3$ bombesin analogues." Nucl. Med. Biol., 17-28; 2007) describen un separador entre el radionucleido [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] y la bombesina, donde el
25 separador es - β -Ala- β -Ala y ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoi-

173

co. E. Garcia Garayoa et al. .Garcia Garayoa et al. concluyen que el separador diferente no tiene un efecto significativo sobre la estabilidad o la afinidad por el receptor.

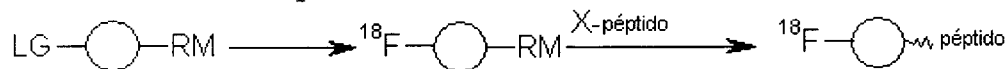
Los conectores indicados con anterioridad han sido diseñados especialmente para un tipo específico de radionucleido, y determinan el tipo y las condiciones químicas del método de marcación radioactiva.

Más recientemente, se han conjugado péptidos con un quelante macrocíclico para realizar una marcación radioactiva 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.

Se han publicado diversos métodos de marcación con flúor radioactivo 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 marcados radioactivamente. 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 favorables. 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 dificultades 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 diversos 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

15 con flúor. RM = porción reactiva



C = alifático, aromático o heteroaromático, alicíclico

${}^{18}\text{F}-\text{C}-\text{RM}$ = grupo prostético

RM = porción reactiva

LG = grupo saliente que puede ser reemplazado por ^{18}F

X = grupo funcional para la reacción con RM

20 Okarvi et al., "Recent progress in fluorine-18 labelled 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.

Zhang Xianzhong et al., " ^{18}F -labelled 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.

Poethko Thorsten et al., "*Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F -labelled RGD and octreotide analogs*". *J. Nucl. Med.*, Mayo de 2004; 45(5):892-902) se relaciona con un método de 2 pasos para marcar RGD y análogos de octreótido. El método descrito comprende los pasos de radiosíntesis del aldehído o la cetona marcada con ^{18}F , y unión quimiosselectiva del aldehído o la cetona marcada con ^{18}F con el péptido funcionalizado con aminooxilo

Poethko Thorsten et al., "*First ^{18}F -labelled tracer*

suitable for routine clinical imaging of somatostatin receptor-expressing tumors using positron emission tomography."
Clin. Cancer Res., 1º de Junio de 2004; 10(11):3593-606)
aplican el método de 2 pasos para la síntesis de análogos de
5 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).

Las publicaciones WO 2003/080544 A1 y WO 2004/080492 A1
10 se relacionan con métodos de marcación con flúor radioactivo de péptidos con actividad biológica para diagnóstico por imágenes donde se usa el método de 2 pasos indicado con anterioridad.

Los compuestos marcados con ^{18}F son cada vez más importantes 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. Además, la vida media más larga del ^{18}F permitiría tiempos de diagnóstico por imágenes más prolongados y
20 permitiría la preparación de lotes de marcas radioactivas para múltiples pacientes, y para entregar la marca a otras instituciones, lo que ampliaría la disponibilidad de la técnica para investigaciones clínicas. Además, se ha observado que el desarrollo de cámaras para PET y la disponibilidad de
25 la instrumentación en muchos centros de PET están creciendo.

Por lo tanto, es cada vez más importante desarrollar nuevas marcas con ^{18}F .

En las siguientes referencias se describen diversos enfoques para la incorporación de ^{18}F en biomoléculas más complejas como, p.ej., péptidos: *European J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2001**, 28:929-938; *European J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2004**, 31:1182-1206; *Bioconjugate Chem.*, **1991**, 2:44-49; *Bioconjugate Chem.*, **2003**, 14:1253-1259.

Estos métodos son indirectos. Demandan un procedimiento de al menos dos pasos para la síntesis de la marca. Por ello consumen mucho tiempo lo que reduce la resolución de las imágenes del PET como resultado del decaimiento nuclear.

El aspecto más crucial en el tratamiento exitoso de cualquier tipo de 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 marcación con flúor radioactivo que pueda ponerse en práctica rápidamente, sin que el péptido pierda afinidad de unión por el receptor

y esto resulte en una imagen positiva (con un fondo reducido), donde la marca radioactiva sea apropiada y presente propiedades de eliminación mejoradas

En general, la preparación de fluoruros de sililo está bien comprendida en el arte, en especial en el clivaje de grupos protectores de trialquil silil hidroxil por TBAF, HF o KF lo que da como resultado fluoruros de trialquil sililo. (Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, 1999, Wiley VCH.)

10 S. Mc N. Sieburth et al., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 15:5781-5789, describen la conversión de enlaces de silicio-oxígeno en péptidos como inhibidores ACE en enlaces de fluoruro de silicio mediante el uso de HF seguido por hidrólisis usando hidróxido de sodio para evitar toda formación de oligómeros durante una hidrólisis directa.

Se conocen muy pocas publicaciones que describen la preparación de marcas con ^{18}F basadas en silicio:

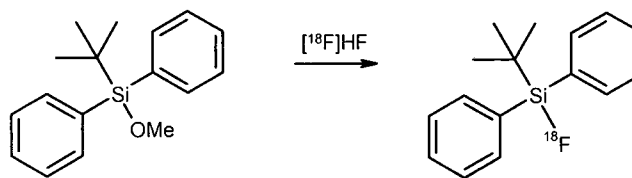
Rosenthal et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 36 (4):318-319, han publicado el primer informe sobre marcación con ^{18}F de derivados sililo. Se preparó ^{18}F -fluorotrimetilsilano mediante reacción de TMAF con clorotrimetilsilano en acetonitrilo acuoso. Se dejó que ratas inhalaran el gas y mostraron una amplia captación de ^{18}F en los huesos, lo que demuestra una liberación rápida de fluoruro *in vivo*.

25 J.C. Walsh et al., "Application of silicon-fluoride

chemistry to fluorine-18 labeling agents for biomolecules: a preliminary note", *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **1999**, 42 Supl, 1:S1-S3; *J. Nuclear Medicine, Sup. S.*, **2000**, 41:1098, describen un compuesto modelo para PET que contiene un ^{18}F ,
5 dos grupos fenilo y un grupo butilo terciario unido a silicio con suficiente estabilidad hidrolítica. Sobre la base de este compuesto modelo, se propuso la inclusión de un grupo tio-reactivo o amino-reactivo para la subsiguiente unión a un agente de direccionamiento de acuerdo con el resumen, pero
10 según nuestro conocimiento aún no se ha publicado. Sin embargo, dicho enfoque indirecto necesita al menos dos pasos de síntesis, marcación y unión a un agente de direccionamiento para obtener una sonda PET que sea de utilidad.

Choudhry et al. informaron en el resumen de un póster
15 sobre marcación con F-18 en un paso de derivados $\text{Si-}^{18}\text{F}$ (*European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, septiembre de **2006**, Vol. 33, Suplemento (EANM Athene 2006), P394, pág. 306).

Se observó que los derivados difenil-ter-butil-SiF son
20 superiores a trifenil-Si-F, fenil-dimetil-Si-F y tet-butil-dimetil-SiF con respecto a la estabilidad hidrolítica. El título del resumen sugiere una marcación instantánea de biomoléculas mediante este método, pero no se ofrecen ni describen ejemplos en ninguna parte.



Choudhry et al.

En el correspondiente póster solamente se indica metoxi como grupo saliente con respecto a la marcación con F-18 de moléculas que contienen silicio. La desventaja del metoxi es

5 que el precursor (material de partida) no se puede separar fácilmente de la molécula o agente de direccionamiento marcado con F-18: el tiempo de retención de ambos es demasiado breve como para lograr una purificación conveniente del producto F-18 deseado. Se puede demostrar que los grupos sa-

10 lientes presentados por alcoxi, que comprenden más de un átomo de carbono, hidrógeno, hidroxilo y aralcoxi son más adecuados para lograr la marcación con F-18 y la subsiguiente separación exitosa del producto marcado con F-18 deseado del precursor.

15 Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127:13094-13095 y WO 2005/077967 A, describen que se pueden unir múltiples átomos de F a silicio para incorporar un mayor número de átomos de ^{18}F en una sola marca. Esto aumenta la densidad de emisores de positrones en el producto resultante y estabiliza la porción de silicio bajo condiciones fisiológicas con

20 una velocidad que está a la par con el decaimiento de ^{18}F . Pero, dependiendo del número de átomos de flúor incorporado,

los compuestos de esta invención pueden estar cargados o no cargados lo que no es predecible, conduciendo a mezclas de productos.

Muy recientemente, R. Schirmacher et al., "¹⁸F-
5 Markierung von Peptiden mithilfe eines Organosilicium-
Fluoridacceptors", *Angew. Chem.*, **2006**, 118:6193-6197, han
descrito la preparación de ¹⁸F-organofluorosilanos mediante
reacciones de intercambio de los isótopos ¹⁸F-¹⁹F. Se sinte-
tizó un derivado ¹⁸F-Tyr3-octreotato usado para el diagnós-
10 tico de tumores neuroendócrinos. Sin embargo, esta marca
preparada mediante reacciones de intercambio de isótopos
contiene predominantemente el correspondiente compuesto ¹⁹F
no radioactivo que conduce a productos con una actividad es-
pecífica relativamente baja. Por ello sería preferible el
15 uso de otros grupos salientes seguido por una separación
eficaz del precursor no radioactivo.

Además, M. Ushioda et al., "Unique participation of un-
protected internucleotidic phosphodiester residues on unex-
pected cleavage reaction of the Si-O Bond of the diisopro-
20 pylsilandiyl group used as a linker for the solid-phase syn-
thesis of 5'-terminal guanylated oligodeoxynucleotides",
Helv. Chim. Acta, **2002**, 85:2930-45, describen derivados
etoxi-di-iso-propil-silanol de desoxinucleótidos.

Recientemente, Coenen, "Fluorine-18 Labelling Methods:
25 Features and Possibilities of Basic Reactions; PET chemistry

- *the driving force in molecular imaging*", Springer, **2006**, en prensa, ha publicado una revisión en la que se describen aspectos químicos y técnicos de la marcación con ^{18}F : "se obtiene [^{18}F]fluoruro como una solución acuosa [...]. Debido a la gran densidad de carga del anión, éste es fuertemente hidratado ($\Delta H_{\text{hidr}} = 506 \text{ kJ/mol}$) y luego inactivado para reacciones nucleofílicas. [...] Es protonado con mucha facilidad, formando fluoruro de hidrógeno ($\text{EB} = 565 \text{ kJ/mol}$), que luego lo vuelve no disponible para otras reacciones. Por ello, la marcación tiene que tener lugar bajo condiciones apróticas pero polares. [...] Sin embargo, rutinariamente la marcación nucleofílica con flúor radioactivo con precursores apropiados se efectúa en solventes apróticos dipolares usando sales fluoruro con un catión débil (Cs^+ , Rb^+) obteniéndose así pares de iones débiles - fáciles de separar - y [^{18}F]fluoruro 'desnudo' de gran nucleofilicidad. Para una activación adicional del anión, son óptimos los catalizadores de transferencia de fases (PTC) como carbonatos de tetraalquilamonio (carbonatos ácidos) [...] o principalmente el aminopoliéter Kryptofix® 2.2.2 en combinación con carbonato de u oxalato de potasio [...]. [...] Dado que el fluoruro en solventes apróticos dipolares también exhibe un fuerte carácter básico y generalmente el medio de reacción es básico (CO_3^{2-} , HCO_3^-), las reacciones de eliminación pueden competir con una sustitución nucleofílica. [...] Uno de los proble-

mas es la basicidad de la solución de reacción. Por consi-
guiente, los compuestos de bases lábiles tal como por ejem-
plo los neurolépticos de butirofenona, solamente se podrían
marcar directamente con ^{18}F cuando el se usaba el sistema de
5 amortiguadores $[\text{K}^{2,2,2}\text{CO}_3/\text{C}_2\text{O}_4 \text{ [...]}. "$

Por estas razones, sería deseable contar con un método
que permita una marcación radioactiva con ^{18}F , cuando se
agrega ácido; en particular la marcación radioactiva con ^{18}F
de compuestos de bases débiles que se beneficiarían con tal
10 método.

Por ello es un objeto de la presente invención, de-
sarrollar una técnica práctica y suave para la marcación con
 ^{18}F de agentes de direccionamiento como péptidos en un solo
paso en lugar de dos o más pasos químicos con el fin de aho-
15 rrar tiempo, costos y pasos adicionales de purificación de
los compuestos radioactivos y para proveer métodos de marca-
ción con flúor radioactivo con el fin de obtener un marcador
radioactivo basado en péptidos específicos del receptor para
la detección de tumores.

20 Resumen de la Invención:

En un primer aspecto, la presente invención provee com-
puestos blanco sustituidos con silicios de la fórmula quími-
ca general I, que se pueden marcar con ^{18}F , en un procedi-
miento de marcación radioactiva de un solo paso. Estos com-
25 puestos son los precursores de la marcación radioactiva en

un solo paso, es decir, la marcación con flúor radioactivo.

En un segundo aspecto, la presente invención provee compuestos blanco sustituidos con silicotas fluorado, más preferentemente compuestos que son marcados con isótopos de flúor, de la fórmula química general II, que son adecuados como marcas radioactivas.

En un tercer aspecto, la presente invención provee bloques de construcción sustituidos con silicio de la fórmula química general III, que son adecuados para preparar compuestos de la fórmula química general I.

En un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con un método para producir un compuesto de la fórmula química general I, definida previamente en la presente, más preferentemente un método de marcación con flúor radioactivo de dicho compuesto, en donde se hace reaccionar un compuesto de la fórmula química general III, también definida previamente en la presente, con un compuesto de la fórmula química general IV. Dicho método permite obtener un compuesto de la fórmula química general II.

En un quinto aspecto, la presente invención está dirigida a un método de marcación radioactiva, de compuestos que presentan cualquiera de las fórmulas químicas generales I y III con ^{18}F , bajo condiciones de reacción apropiadas para obtener compuestos de la fórmula química general II. Dicho método comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto

que presenta cualquiera de las fórmulas químicas generales I y III con un agente de fluoración.

En un sexto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición que comprende un compuesto de la fórmula química general I o un compuesto preparado con el método del quinto aspecto.

En un séptimo aspecto, la presente invención se relaciona con un método de diagnóstico por imágenes de enfermedades, que comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado de la fórmula química general II.

En un octavo aspecto, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos que comprende un vial que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto que presenta cualquiera de las fórmulas químicas generales I, II y III, incluyendo un compuesto que se prepara con el método del quinto aspecto, o una composición del sexto aspecto, junto con un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable para la elaboración de compuestos marcados radioactivamente con ^{18}F . De acuerdo con este aspecto de la presente invención, el conjunto de elementos comprende cualquiera de los compuestos marcados radioactivamente con ^{18}F según se los definió precedentemente o una composición que comprende a los mismos, por ejemplo, en la forma de un polvo, y un recipiente que contiene un solvente apropiado para

preparar una solución aceptable para uso fisiológico del compuesto o de la composición para su administración a un animal, incluyendo un ser humano. Además, de acuerdo con este aspecto de la presente invención, el conjunto de elementos comprende un compuesto de la fórmula química general I descrito previamente junto con un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante aceptable suministrado como una mezcla con el compuesto que presenta la fórmula química general I o de forma independiente para la elaboración de un compuesto de la fórmula química general II.

En un noveno aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto marcado con el isótopo ^{18}F , que presenta la fórmula química general II para su uso como un medicamento, más preferentemente para su uso como un agente de obtención de imágenes de diagnóstico y más preferentemente para su uso como agente para imágenes en una tomografía de emisión de positrones. En otra variación de este aspecto, la presente invención también se relaciona con compuestos fluorados, que más preferentemente están marcados con el isótopo ^{19}F y que son de la fórmula química general II, para su uso en ensayos biológicos e identificación cromatográfica.

En un décimo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de cualquier compuesto fluorado, según se definió precedentemente, o del precursor del mismo para un diagnóstico por imágenes, en particular con tomografía de

emisión de positrones o para la elaboración de un medicamento, más preferentemente para la elaboración de un agente para diagnóstico por imágenes, más preferentemente para obtener imágenes del tejido en un sitio blanco usando el agente
5 de obtención de imágenes.

En un décimoprimer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de compuestos que presentan las fórmulas químicas generales I o II, incluyendo compuestos que se preparan con el método del quinto aspecto, o de la composición del sexto aspecto o del conjunto de elementos del octavo aspecto para el diagnóstico por imágenes, en particular para una tomografía de emisión de positrones y con mayor preferencia para obtener imágenes de tumores, de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tal como esclerosis múltiple o mal de Alzheimer o para la obtención de imágenes de enfermedades asociadas con una angiogénesis, tal como crecimiento de tumores sólidos, y de artritis reumatoide.
10
15

Descripción detallada de la invención:

20 Según 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, iso-propilo, butilo, iso-butilo, ter-butilo, penti-
25

lo, iso-pentilo, 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
5 sustituidos, 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 .

Según 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 ca-
10 dena 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 cicloal-
15 quilo C_5-C_8 , más preferentemente cicloalquilo C_6 .

Según 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 5 y 14 átomos de mono- o bi-anillo
20 de un cicloalquilo; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, 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 .

25 Según 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.

5 Según 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.

10 Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alqueni-
nilo" y "alquinilo" se definen de manera similar como para alquilo, pero contienen al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, respectivamente. Más preferentemente alque-
15 nilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆.

 Según 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
20 linear 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, por ejemplo, pero que no se limita a metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), *n*-
25 heptilo y similares.

cap 10

Según 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.

5 Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alcoxi (o alquiloxi), ariloxi, y aralquenilo" se refieren a grupos alquilo, arilo, y aralquenilo respectivamente unidos por un átomo de oxígeno, con la porción alquilo, arilo, y aral-

10 quenilo que son como se definen más arriba.

Según 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

15 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"

20 lo" solo o como parte de otro de grupo, se refiere a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos del anillo; 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son:

25 grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tian-

jal

trenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxitiinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizininilo, isoindolilo, 3H-indolilo, 5 indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizininilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, 10 lilo, furazanilo y fenoxazinilo).

Cada vez que se use el término sustituido, tiene como intención indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de 15 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 20 grupos sustituyentes se pueden seleccionar entre átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄ o grupos arilo C₆-C₁₂ (que, internamente, también pueden estar sustituidos, tal como con entre 1 y 3 átomos de halógeno).

25 Según 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 radiactivo
5 de flúor se selecciona entre ^{18}F . El isótopo no radiactivo de flúor "frío" se selecciona entre ^{19}F .

Según 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,
10 te, que libera el fármaco principal activo.

El término "prodroga" como se usa a lo largo de este texto se refiere a los derivados farmacéuticamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del deriva-
15 do 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-Hill, Int. Ed. 1992, "*Biotransformation of Drugs*", págs. 13 a 15) que describe prodrogas en forma general se incorpora a la presente.

20 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 principal. Entre las prodrogas de los compuestos de la presente inven-
25 ción se incluyen en aquellos compuestos donde por ejemplo un

193

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 a modo de referencia en la presente.

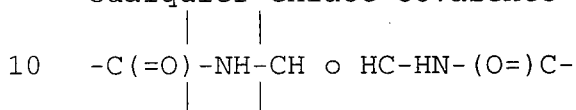
Las prodrogas se caracterizan por excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad aumentada y se metabolizan rápidamente *in vivo* en los inhibidores activos.

Según 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.

Según 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
 5 adyacentes el cual se obtiene a partir de una dada condensación, se define como "enlace peptídico".

Un enlace amida como se usa en la presente se refiere a cualquier enlace covalente que tiene la estructura.



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
 15 dos 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, por ejemplo, con $-C_1-C_6$ -alquilo, preferentemente $-CH_3$.

20 Según 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.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de
 25 la invención y en las reivindicaciones, una secuencia de aminoácidos puede comprender residuos de aminoácidos natura-

JAS

les y/o aminoácidos sintéticos / artificiales, residuos de aminoácidos proteinogénicos y/o no proteinogénicos. Los residuos de aminoácido no proteinogénicos además se pueden clasificar como (a) homo análogos de aminoácidos proteinogénicos, (b) β -homo análogos de residuos de aminoácidos proteinogénicos y (c) otros residuos de aminoácidos no proteinogénicos.

Por consiguiente, los residuos de aminoácidos derivan 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

homo análogos de aminoácidos proteinogénicos donde la cadena lateral se ha extendido con un grupo metileno, p.ej., 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);

β -homoanálogos de aminoácidos proteinogénicos en donde se ha insertado un grupo metileno entre el carbono α y el grupo carboxilo para obtener β -aminoácidos, por ejemplo, β -homoalanina (β Hal), β -homoarginina (β Har), β -homoasparagina

(β Has), β -homocisteína (β Hcy), β -homoglutamina (β Hgl), β -homohistidina (β Hhi), β -homoisoleucina (β Hil), β -homoleucina (β Hle), β -homolisina (β Hly), β -homometionina (β Hme), β -homofenilalanina (β Hph), β -homoprolina (β Hpr), β -homoserina
 5 (β Hse), β -homotreonina (β Hth), β -homotriptofano (β Htr), β -homotirosina (β Hty) y β -homovalina (β Hva);

otros aminoácidos no proteinogénicos, por ejemplo, ácido a-aminoadípico (Aad), ácido β -aminoadípico (β Aad), ácido a-aminobutírico (Abu), ácido a-aminoisobutírico (Aib), β -alanina (β Ala), ácido 4-aminobutírico (4-Abu), ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminohexanoico (6-Ahx), ácido 8-aminooctanoico (8-Aoc), ácido 9-aminononanoico (9-Anc), ácido 10-aminodecanoico (10-Adc), ácido 12-aminododecanoico (12-Ado), ácido a-aminosubérico (Asu), ácido azetidina-2-
 15 carboxílico (Aze), β -ciclohexilalanina (Cha), aitrulina (Cit), dehidroalanina (Dha), ácido γ -carboxiglutámico (Gla), a-ciclohexilglicina (Chg), propargilglicina (Pra), ácido piroglutámico (Glp), a-ter-butilglicina (Tle), 4-benzoilfenilalanina (Bpa), d-hidroxilisina (Hyl), 4-
 20 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
 25 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-diaminobutírico ($\gamma\beta$ Dab), bifenilalanina (Bip),
5 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-
10 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 consultar, por
15 ejemplo, J.H. Jones, *J. Peptide Sci.*, 2003, 9, 1-8 que se incorpora a modo de referencia a la presente.

Según 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-
20 terminales y/o N-terminales de un residuo de aminoácido pro-
25

teinogénico que termina la secuencia del aminoácido.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, un residuo de aminoácido proteínogénico se deriva a partir de un aminoácido proteínogénico 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 postraducciona

10 l 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.

15 Preferentemente se seleccionan aminoácidos modificados de aminoácidos N-alquilados, β -aminoácidos, γ -aminoácidos, lantioninas, dehidroaminoácidos, y aminoácidos con motivos estructurales de guanidina alquilada.

Según 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 se deben generalmente de la modificación de un péptido existente para alterar las pro-

20

25

piedades de la molécula. Por ejemplo, ellos se pueden deber a 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 tendrían lugar de manera natural.

Según 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.

Según 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, etansulfónico, bencensulfónico, fantoténico, toluensulfónico, trifluorometansulfónico y sulfanílico, respectivamente.

Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "sal farmacéuticamente aceptable" 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.

Según 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, típicamente de veinte bases o menos. Los ejemplos son, pero en un sentido no limitativo, moléculas que se nombran y se citan en el libro: "*The aptamers handbook. Funcional oligonuclides and their application*" de Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. Un ejemplo de tal oligonu-

cleótido es TTA1 (J. Nucl. Med., 2006, Abril, 47(4):568-78).

Según 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, donde al menos se conectan entre sí dos nucleótidos simples a través de un enlace fosfodiéster. Dichos aptámeros tienen la capacidad de unirse específicamente a una molécula blanco (véase, por ejemplo, M Famulok, G Mayer, "Aptamers as Tools in Molecular Biology and Immunology", en: 10 "Combinatorial Chemistry in Biology, Current Topics in Microbiology and Immunology" (M Famulok, CH Wong, EL Winnacker, Eds.), Springer Verlag Heidelberg, 1999, Vol. Hay muchas maneras conocidas por aquellos con experiencia en el arte de cómo generar tales aptámeros que tienen especificidad por una determinada molécula blanco. En WO 01/09390 A se ofrece un ejemplo, cuya descripción se incorpora a modo de 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 20 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, 25

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.

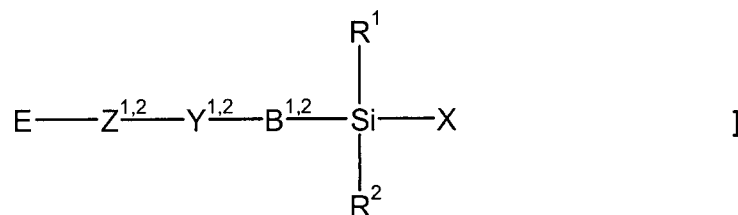
5 Con el objeto de esta invención, el término "nucleótido" se refiere a moléculas que comprenden una base que contiene nitrógeno, un azúcar de 5 carbonos y uno o más grupos fosfato. Los ejemplos de dichas bases comprenden, pero en un sentido no limitativo, adenina, guanina, citosina, uracilo y
10 timina. También se incluyen bases no naturales, sustituidas o no sustituidas. Los ejemplos de azúcares de 5 carbonos comprenden, pero en un sentido no limitativo, D-ribosa y D-2-desoxirribosa. También se incluyen azúcares de 5 carbonos naturales y no naturales, sustituidos o no sustituidos. El
15 término nucleótidos según se usa en esta invención puede comprender entre uno y tres fosfatos.

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico están presentes en un compuesto que tiene la Fórmula química general I, II, III ó IV de la presente invención, como se
20 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
25 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 los 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.

Según 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.

De acuerdo con el primer aspecto, la presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen la fórmula química general I:



en donde

X representa un grupo saliente adecuado para una fluoración en donde X es un grupo de átomos o una porción reactiva unida a Si que puede ser desplazado por un isótopo de flúor, para dar una unión química y biológicamente estable, seleccionados entre el grupo que comprende

hidrógeno y OR^3 ,

en donde R^3 representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alquénilo, C_2-C_{10} alquinilo, arilo, heteroarilo o aralquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan, en forma independiente, entre
5 el grupo que comprende hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo;

en donde además o bien:

$-B^1-$ se selecciona entre el grupo que comprende $-[CH_2]_m-$
D $-[CH_2]_n-A-$,

10 en donde n y m son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

$-D-$ representa una unión, $-S-$, $-O-$ o $-NR^4-$,

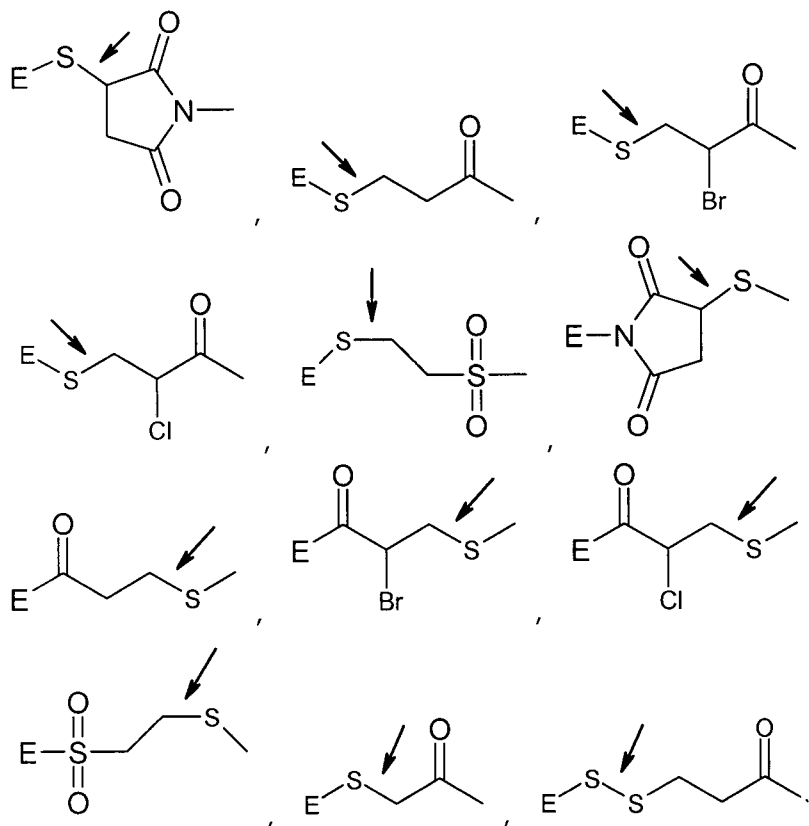
en donde R^4 representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo, y

15 A representa alquilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y

$E-Z^1-Y^1-$ representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende

EO $-C(=O)-$, ENR⁵ $-C(=O)-$, EC $(=O)-O-$, EC $(=O)-NR^5-$, ENR⁵ $-$
20 SO₂ $-$, ESO₂ $-NR^5-$, E $-O-$, E $-(S)_p-$, E $-NR^5-$, ENR⁶ $C(=O)-NR^7-$,

ENR⁶ $-C(=O)NR^7-$, ENR⁶ $C(=S)-NR^7-$, ENR⁶ $-C(=S)NR^7-$, EO $-$
C $(=O)O-$, EOC $(=O)-O-$, EOC $(=S)-O-$, EO $-C(=S)O-$, en donde el enlace simple largo que se muestra explícitamente en las Fórmulas precedentes es el enlace entre Z^1 y Y^1 , y



5 en donde las flechas que figuran en las Fórmulas precedentes indican el enlace entre Z^1 y Y^1 ,

en donde

R^5 , R^6 y R^7 representan, en forma independiente, hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo lineal o

10 ramificado y

p es cualquier número entero entre 1 y 3, y

en donde **E-Z¹**- es un radical agente de direccionamiento y **E-** es una biomolécula;

o

15 **-B²**- representa un C_1 - C_{10} alquil-, -aril- sustituido o no sustituido o

-heteroaril- sustituido o no sustituido,

-Y²- se selecciona entre el grupo que comprende una
 unión, -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-(CH₂)_d-, -S(=O)-, -C(=O)-C≡C-,
 -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -
 5 NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-, -
 C₁-C₆-cicloalquil-, -alquenil-, -heterocicloalquil-, -aril-
 sustituido o no sustituido, -heteroaril- sustituido o no
 sustituido, -aralquil-, -heteroaralquil-, -alquiloxi-, -
 ariloxi-, aralcoxi -NR¹³-SO₂-, -SO₂-NR¹³-, -O-C(=O)-NR¹³-, -
 10 NR¹²-C(=O)-NR¹³-, -NH-NH- o -O-NH-,

en donde d es un número entero de 1 a 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número en-
 tero entre 0 y 5,

-D- representa una unión, - S-, -O- o -NR⁹-,

15 en donde R⁹ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo, arilo,
 heteroarilo o aralquilo,

p es un número entero de 1 a 3,

R¹⁰ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, entre
 el grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o
 20 no sustituido lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y
 aralquilo y

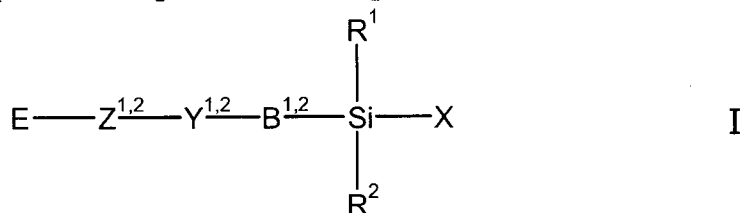
R¹³ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o no
 sustituido lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, hetero-
 cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo

25 en donde E-Z²- es un radical agente de direccionamien-

to, en donde **E** es una biomolécula y **Z²** representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende una unión y un separador, en donde el separador es una secuencia de aminoácidos natural o artificial o un grupo no aminoácido; **Z²** realiza la unión de la biomolécula con el resto del compuesto de la invención.

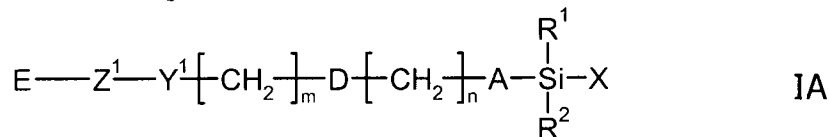
La invención se refiere además a sus sales farmacéuticamente aceptables de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y pro-
10 drogas que tienen la Fórmula química general I.

Más específicamente, en una primera alternativa de la invención de acuerdo con el primer aspecto de la misma, la Fórmula química general I representa el compuesto de acuerdo con este primer aspecto de la presente invención:



15

tiene el siguiente significado:



en donde:

(en la Fórmula química general IA: E corresponde a E,
20 **Z¹** corresponde a **Z^{1,2}**, **Y¹** corresponde a **Y^{1,2}**, **[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-A**

corresponde a **B^{1,2}**, **R¹** corresponde a **R¹**, **R²** corresponde a **R²** y

X corresponde a X)

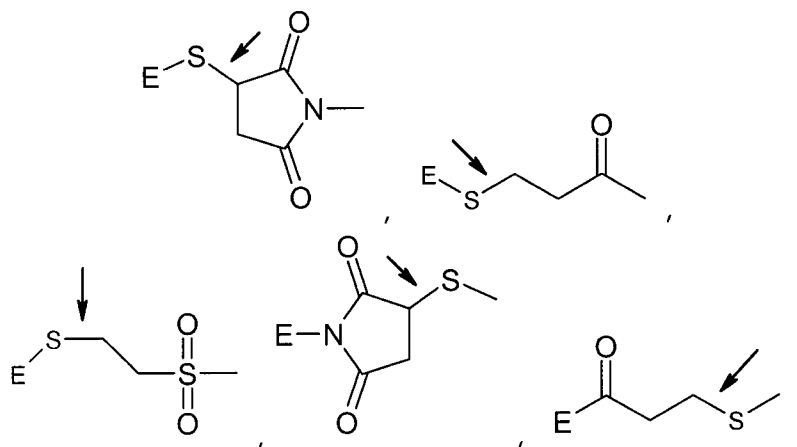
X , R^1 , R^2 , A , n , m , D y $E-Z^1-Y^1$ tienen los mismos valores que en la fórmula I precedente, y

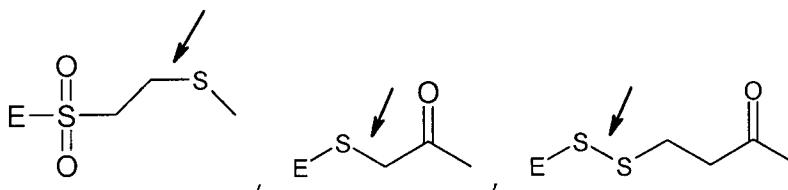
$E-Z^1$ es un radical agente de direccionamiento y E es una biomolécula.

En forma acorde, la invención también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables respectivas de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de compuestos que tienen la fórmula química general IA.

En una realización adicional preferida de la presente invención de la primera alternativa:

$E-Z^1-Y^1$ representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende $ENR^5-C(=O)-$, $EC(=O)-NR^5-$, ENR^5-SO_2- , ESO_2-NR^5- , $ENR^6C(=O)-NR^7-$, $ENR^6C(=S)-NR^7-$, $EO-C(=O)O-$, $EOC(=S)-O-$,

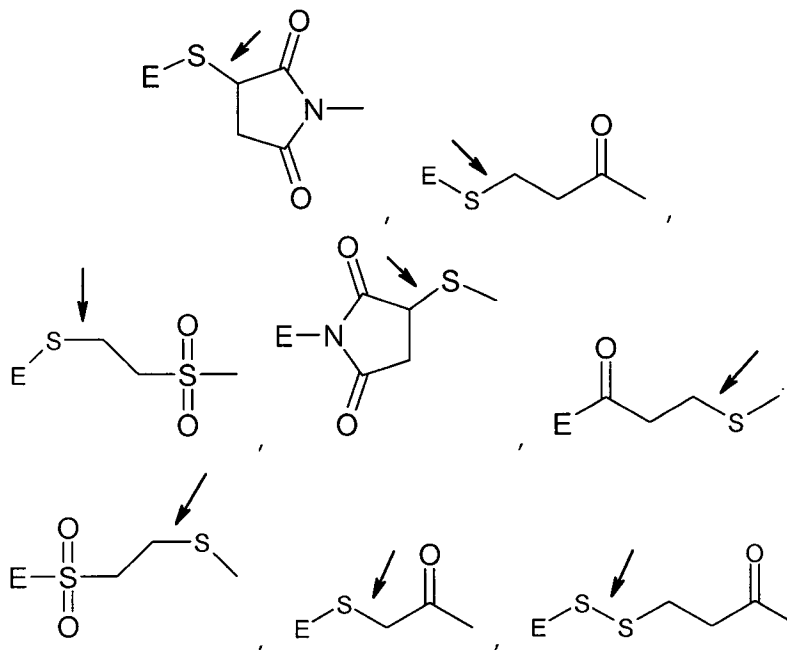




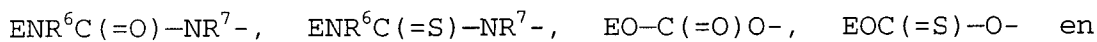
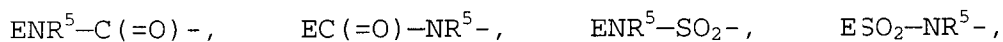
en donde las flechas que figuran aquí arriba indican el enlace entre Z^1 y Y^1 ,

en donde R^5 , R^6 y R^7 representan, en forma independiente, hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo lineal o ramificado, y p puede ser cualquier número entero entre 1 y 3..

Más preferentemente, $E-Z^1-Y^1$ representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende



o a partir del grupo que comprende



en donde R^5 , R^6 y R^7 representan, en forma independiente, hidró-

210

geno, C_1 - C_{10} alquilo lineal o ramificado, y p puede ser cualquier número entero entre 1 y 3.

$-B^1-$ se selecciona entre el grupo que comprende $-[CH_2]_m-$
 $D-[CH_2]_n-A-$,

5 en donde en forma independiente

n y m son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5, más preferentemente 0 a 3,

$-D-$ representa una unión, $-S-$, $-O-$ o $-NR^4-$, en donde R^4 representa hidrógeno,

10 más preferentemente $-D-$ es una unión o $-O-$

$-A-$ es arilo sustituido o no sustituido.

E es una biomolécula. Preferentemente E es una biomolécula seleccionada entre un péptido, peptidomimético, oligonucleótido o molécula pequeña. Más preferentemente, **E** es un
15 péptido.

En una realización adicional preferida de la presente invención, la biomolécula se selecciona entre el grupo que comprende péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y oligonucleótidos. La biomolécula E que se une opcionalmente
20 a una porción reactiva Z^1 que sirve de conexión entre la biomolécula y el resto del compuesto y que puede ser, por ejemplo, $-NR'$, $-NR'-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ o $-S-(CH_2)_n-$, en donde R' es hidrógeno o alquilo y n es un número entero de 1 a 6.

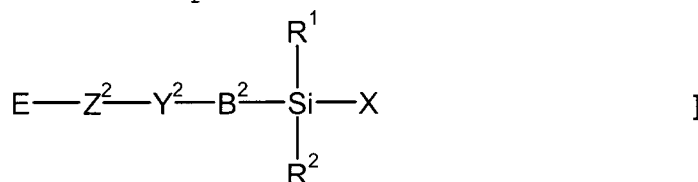
En una realización más preferida de la presente invención,
25 el radical agente de direccionamiento $E-Z^1-$ es

-NR'- biomolécula o -NR'-(CH₂)_n- biomolécula, en donde R' se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y alquilo, en donde n es de 1 a 6.

En una realización aún más preferida de la presente invención, el radical agente de direccionamiento E-Z¹- es -NR'-péptido o -NR'-(CH₂)_n-péptido, -NR'-moléculas pequeñas o -NR'-(CH₂)_n-moléculas pequeñas -NR'-oligonucleótido o -NR'-(CH₂)_n-oligonucleótido, en donde R' se selecciona entre el grupo que comprende hidrógeno y alquilo, en donde n es de 1 a 6.

Véase la tabla 2.

Además, en una segunda alternativa de la invención de acuerdo con el primer aspecto de la misma, la Fórmula química general I que representa el compuesto de acuerdo con este primer aspecto de la presente invención:



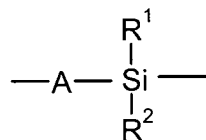
tiene el siguiente significado:



(el cual es E--Y--B₁--L₁--RG, en donde E corresponde a E, Y corresponde a Z², RG corresponde a X y B₁--L₁ corresponde a Y²-L, y en donde, en la Fórmula química general IB, E corresponde a E, Z² corresponde a Z², Y²--L corresponde a Y²-B²--Si(R¹)(R²) y X corresponde a X)

X, Z², Y², A, n, m, y D tienen los mismos valores que en la fórmula I precedente, y

en donde:



-L- es

5 en donde R¹ y R² se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo lineal o ramificado, arilo, heteroarilo o aralquilo y

A representa un C₁-C₁₀ alquilo; arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido,

10 En una realización adicional preferida de la presente invención de la segunda alternativa:

-Y²- es un grupo funcional o una cadena que contiene un grupo funcional que conecta **-L-** con **-Z²-** y que se selecciona entre el grupo que comprende una unión, **-C(=O)-**, **-SO₂-**, **-C(=O)-(CH₂)_d-**, **-SO-**, **-C(=O)-C≡C-**, **-C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_{n-}**, **-SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_{n-}**, **-O-C(=O)-**, **-NR¹⁰-**, **-O-**, **-(S)_p-**, **-NR¹²-C(=O)-**, **-NR¹²-C(=S)-**, **-O-C(=S)-**, **-C₁-C₆ cicloalquil-**, **-NR¹³SO₂-**, **-SO₂NR¹³-**, **OC(=O)-NR¹³-**, **-NR¹²C(=O)NR¹³-**, **-NH-NH-**, y **-O-NH-**,

20 en donde d es un número entero de 1 a 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5;

-D- representa una unión, **-S-**, **-O-** o **-NR⁹-**,

en donde R^9 representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3;

R^{10} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, entre
5 el grupo que comprende hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo sustituido o no sustituido lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo, y

R^{13} representa hidrógeno, C_1-C_6 alquilo sustituido o no sustituido lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, hetero-
10 cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

Más preferentemente, $-Y^2-$ es $C(=O)-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$, $-SO_2-[CH_2]_m-D-[CH_2]_n-$,

en donde m y n son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

15 $-D-$ representa una unión, $-S-$, $-O-$ o $-NR^9-$,

en donde R^9 representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo

Más preferentemente, $-Y^2-$ se selecciona entre el grupo que comprende $-C(=O)-$, $-SO_2-$ y

20 $-C(=O)-C\equiv C-$.

Más preferentemente, Y^2 se selecciona entre el grupo que comprende $-C(=O)-$, y $-SO_2-$.

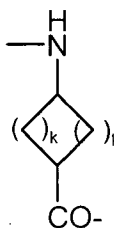
$-B^2-$ representa un C_1-C_{10} alquil-, -aril- sustituido o no sustituido o

25 -heteroaril- sustituido o no sustituido.

Más preferentemente, $-B^2-$ representa un C_1-C_{10} alquil- o -aril- sustituido o no sustituido.

En una realización preferida de la presente invención, $-Z^2-$ es una secuencia de aminoácidos que comprende entre dos
5 (2) y veinte (20) residuos de aminoácido.

En una realización más preferida de la presente invención, $-Z^2-$ 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



10 en donde k y l es 0-4.

En una realización aún más preferida de la presente invención, $-Z^2-$ es una porción no aminoacídica seleccionada entre el grupo que comprende

$-C(=O)-(CH_2)_p-NH-$, donde p es un entero de 2 a 10,

15 $-C(=O)-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-NH-$, con q es un número entero seleccionado entre 0 y 5

$-NH-$ cicloalquil- $CO-$ en donde cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, más preferentemente cicloalquilo C_6 , y

20 $-NH-$ 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 o 4 heteroátomos de

oxígeno, nitrógeno o azufre más preferentemente entre 1 y 2 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.

5 E es una biomolécula. Preferentemente E es una biomolécula seleccionada entre un péptido, peptidomimético, oligonucleótido o molécula pequeña. Más preferentemente, **E** es un péptido.

Otras realizaciones se aplican a ambas alternativas:

10 Por consiguiente, la invención en esta realización específica también se refiere a la respectiva sal de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas farmacéuticamente aceptables de compuestos que presentan la fórmula química general
15 IA o IB.

En una realización preferida de la presente invención, el grupo saliente X se selecciona del grupo formado por hidrógeno u OR^3

en donde R^3 es hidrógeno, (C_1-C_{10}) alquilo, C_1-C_{10} alqueno-
20 nilo o C_1-C_{10} alquinilo.

Más preferentemente, R^3 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alqueno-
C₆ alqueno-
C₆ alquinilo o C_1-C_6 alquinilo.

Más preferentemente R^3 es hidrógeno, C_7-C_{10} alquilo, C_7-C_{10} alqueno-
C₁₀ alqueno-
C₁₀ alquinilo o C_7-C_{10} alquinilo.

25 Aún más preferentemente R^3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

Más preferentemente cuando R^3 es C_1-C_6 alquilo entonces C_1-C_6 alquilo es preferentemente metilo o etilo.

Con mayor preferencia R^3 es hidrógeno.

Además, ventajosamente, R^1 y R^2 son, de forma independiente entre sí, grupos C_2-C_5 alquilo ramificados.

Más preferentemente, R^1 y R^2 son *iso*-propilo, *ter*-butilo o *iso*-butilo.

En una realización preferida de la presente invención, A representa arilo sustituido o no sustituido.

10 En una realización preferida adicional de la presente invención, m y n pueden ser, de manera independiente, cualquier número entero entre 0 y 3.

En una realización preferida adicional de la presente invención, D representa un enlace o -O-.

15 En una realización preferida adicional de la presente invención, $-Y^{1,2}-$ se selecciona del grupo que comprende $-C(=O)-$ y $-SO_2-$.

E es una biomolécula. La biomolécula E se selecciona preferentemente del grupo que comprende péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y oligonucleótidos.

20 Según se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "agente de direccionamiento" y "biomoléculas" se refieren a compuestos o porciones que direccionan o dirigen al radionúclido
25 unido a los mismos hacia un sitio específico en un sistema

biológico. Un agente de direccionamiento o biomolécula puede ser cualquier compuesto o entidad química que se una o se acumule en un sitio blanco en el cuerpo de un mamífero, es decir, el compuesto se localiza en una mayor extensión en el
5 sitio blanco que en el tejido circundante.

Los compuestos de esta invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de tipos de cáncer que incluyen, pero en un sentido no limitativo: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón,
10 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 mieloides, tumores de origen mesenquimático, tumores de sistemas nerviosos periférico y central, otros
15 tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Más preferiblemente, el uso no es solamente para el diagnóstico por imágenes de tumores, sino también para el
20 diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple o el mal de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento de tumores sólidos y la artritis reumatoide.

25 Preferentemente, el agente de direccionamiento es un

péptido o un oligonucleótido, particularmente uno que presenta especificidad por un blanco que forma un complejo con un sitio específico en un sistema biológico. Las moléculas pequeñas efectivas para dirigirlas a determinados sitios en un sistema biológico también se pueden usar como agentes de direccionamiento.

Las moléculas pequeñas que son eficaces para buscar determinados sitios como blancos en un sistema biológico se pueden usar como biomolécula E. Las moléculas orgánicas pequeñas pueden ser "entidades químicas pequeñas". Según se lo usa en esta solicitud, el término "entidad química pequeña" tendrá el siguiente significado: una entidad química pequeña es un compuesto que tiene una masa molecular entre 200 y 800 o entre 150 y 700, más preferentemente entre 200 y 700, más preferentemente entre 250 y 700, aún más preferentemente entre 300 y 700, más preferentemente aún entre 350 y 700 y con mayor preferencia entre 400 y 700. Una entidad química pequeña, según se usa en la presente, puede contener además al menos un anillo aromático o heteroaromático y/o también puede contener una amina primaria y/o secundaria, un grupo tiol o hidroxilo acoplado a través del grupo que contiene al residuo sililo en los compuestos de las fórmulas químicas generales I y II. Estas porciones de direccionamiento son conocidas en la técnica, al igual que los métodos para prepararlas.

219

La molécula pequeña se puede seleccionar preferentemente entre 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 y E.G.. de Vries, *Cancer Imaging*, 5 (2005) 5, 27-32; W.D.Heiss y K.Herholz, *J. Nucl. Med.*, (2006) 47(2), 302-312; y T. Higuchi y M. Schwaiger, *Curr. Cardiol. Rep.*, (2006) 8(2), 131-138. A continuación se detallan ejemplos más específicos de moléculas pequeñas que pueden servir como agentes de direccionamiento:

Nombre	Abreviatura	Blanco
18F-2b-carbometoxi-3b-(4-fluorofenil)tropano	CFT	DAT (transportador de dopamina)
18F-fluoroetilespiperona	FESP	D2 (receptor de dopamina 2), 5-HT ₂ (receptor de 5-hidroxitriptamina)
18F-faliprida		D2 (receptor de dopamina 2)
18F-altanserina		Receptor de 5-HT _{2A}
18F-ciclofoxilo		Receptores de opiáceos
18F-CPFPX		Receptor de adenosina A1
Batimastat		MMP

Ácidos grasos y análogos		
Análogos de colina (metabolismo)		
Flumazenilo		Receptores de benzodiazepina
Raclopride		Receptores D ₂
Dihidrotestosterona y análogos		AR
Tamoxifeno y análogos		
Desoxiglucosa		
Timidina		Marcador de proliferación-timidina quinasa
DOPA		
Benzazepinas		Antagonistas de D ₁
N-metil espiperona y sus derivados		Receptores de dopamina
benzamida raclopride; derivados de benzamida, p.ej., falopride, iodo benzamida; clozapi-		Receptores D ₂

na, quietapina		
nomifensina, análogos sustituidos de cocaína, p.ej., derivados de cocaína del tipo del tropano, fenidato de metilo		DAT
2β-carboximetoxi-3β-(4-iodofenil)tropano	CIT	DAT
	CIT-fE, CIT-fM	DAT
altanserina, setoperon, ketanserina		5-HT _{2A}
	McN5652, 403U76 derivado ADAM, DASP, MADAM	5-HTT
análogos de acetilcolina	MP3A, MP4A, PMP; QNB, TKB, NMPB,	Receptores de acetilcolina
escopolamina, benzotropina		Receptores de acetilcolina
Flumazenilo		Receptor de GABA
	RO-15-4513, FDG	Receptor de GABA
	PK-11195	Receptor de benzoz-

		diazepina
análogos de xantina	CPFPX, MPDX	Receptor de adenosina
carfentanilo, di-prenorfina		Receptor de opiáceos

Se pueden consultar diversas moléculas pequeñas adicionales en la Tabla 1 en W.D. Heiss y K. Herholz, *ibid.* y en la Figura 1 en T. Higuchi, M. Schwaiger, *ibid.*

Otras biomoléculas preferidas son los azúcares, los oligosacáridos, los polisacáridos, los aminoácidos, los ácidos nucleicos, los nucleótidos, los nucleósidos, los oligonucleótidos, las proteínas, los péptidos, los peptidomiméticos, los anticuerpos, los aptámeros, los lípidos, las hormonas (esteroides y no esteroides), los neurotransmisores, las drogas (sintéticas o naturales), los agonistas y antagonistas de receptores, los dendrímeros, los fulerenos, las partículas virales y otras moléculas de direccionamiento/biomoléculas (por ejemplo, moléculas de direccionamiento para cáncer).

Además, la biomolécula E puede ser un péptido. E puede ser un péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos.

En una realización preferida de la presente invención, el péptido nunca es un derivado de Tyr3-octreotato usado para el diagnóstico de tumores neuroendócrinos.

En una realización preferida de la presente invención,

la biomolécula puede ser un péptido que se selecciona del grupo que comprende somatostatina y derivados de la misma y péptidos relacionados, péptidos específicos del receptor de somatostatina, el neuropéptido Y y derivados del mismo y 5 péptidos relacionados, el 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 epidérmico (EGF de distintos orígenes), factor de crecimiento 10 to de insulina (IGF) e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$), agonistas y antagonistas de LHRH, factores de crecimiento transformantes, en particular TGF- α ; angiotensina; péptidos del receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) y los análogos del mismo; neurotensina y los análogos 15 de la misma, hormona de liberación de tirotropina, péptido activador de la adenilato ciclasa (PACAP) y los péptidos relacionados con el mismo, quimioquinas, sustratos e inhibidores de metaloproteínasa de la matriz de la superficie celular, prolactina y los análogos de la misma, factor de necrosis tumoral, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), in- 20 terferones, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y los péptidos relacionados con el mismo.

En una realización más preferida de la presente invención, la biomolécula se puede seleccionar del grupo que comprende bombesina y análogos de bombesina, preferentemente 25

los que tienen las secuencias enumeradas más adelante en la presente, somatostatina y análogos de somatostatina, preferentemente los que tienen las secuencias enumeradas más adelante en la presente, neuropéptido Y_1 y los análogos del mismo, preferentemente los que tienen las secuencias enumeradas más adelante en la presente, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y los análogos del mismo.

En una realización más preferida de la presente invención, la biomolécula se puede seleccionar del grupo que comprende bombesina, somatostatina, neuropéptido Y_1 , péptido intestinal vasoactivo (VIP) y los análogos del mismo.

En una realización aún más preferida de la presente invención, la biomolécula E puede ser bombesina, somatostatina o neuropéptido Y_1 o un análogo de los mismos.

En una realización aún más preferida de la presente invención, la biomolécula es bombesina o un análogo 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 gran especificidad a los receptores de GRP humanos que están presentes en tumores de próstata, tumores de mama y metástasis. En una realización aún más preferida de la presente invención, la biomolécula E comprende análogos de bombesina que presentan la secuencia III o IV:

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (tipo A) Fórmula

III, donde:

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

$AA_1 = \text{Gln, Asn, Phe(4-CO-NH}_2\text{)}$

$AA_2 = \text{Trp, D-Trp}$

5 $AA_3 = \text{Ala, Ser, Val}$

$AA_4 = \text{Val, Ser, Thr}$

$AA_5 = \text{Gly, (N-Me)Gly}$

$AA_6 = \text{His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)}$

10 $AA_7 = \text{Sta, análogos e isómeros de estatina, 4-Am, 5-MeHpA, 4-Am, 5-MeHxA, aminoácidos } \gamma\text{-sustituidos}$

$AA_8 = \text{Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly}$

$AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2$ (tipo B) Fórmula IV,

con:

15 $T_1 = T_2 = H$ o $T_1 = H, T_2 = OH$ o $T_1 = CH_3, T_2 = OH$

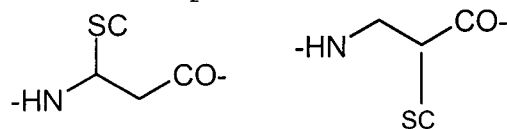
$AA_1 = \text{Gln, Asn, Phe(4-CO-NH}_2\text{)}$

$AA_2 = \text{Trp, D-Trp}$

$AA_3 = \text{Ala, Ser, Val}$

$AA_4 = \text{Val, Ser, Thr}$

20 $AA_5 = \beta\text{Ala, } \beta^2\text{- y } \beta^3\text{-aminoácidos según se muestran más adelante en la presente}$



donde SC representa una cadena lateral hallada en los aminoácidos proteinogénicos y los homólogos de los aminoáci-

296

dos proteinogénicos,

AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

AA₇ = Phe, Tha, Nal,

AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met,

5 Nle, iso-Bu-Gly.

Por lo tanto, en una realización aún más preferida de la presente invención, la biomolécula se selecciona del grupo que comprende análogos de bombesina que tienen la secuencia III o IV.

10 En una realización aún más preferida, los análogos de bombesina tienen las siguientes secuencias:

Seq ID E

Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂

Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH₂

15 Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂

Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂

Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂

20 Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA- -Leu-NH₂

Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-
NH₂

Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂

Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂

25 Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂

- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂
- 5 Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- 10 Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂
- 15 Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA-Leu-NH₂
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu-NH₂
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH₂
- 20 Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH₂
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH₂
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH₂
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH₂
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH₂
- 25 Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH₂

2/2 34043.

63

- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-NMeHis-Tha-tbuGly-NH₂
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH₂
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-His(3Me)-Phe-Cpa-NH₂
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal- β Ala-His-Phe-Leu-NH₂
- 5 Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-His-NMePhe-Leu-NH₂
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val- β Ala-His-Phe-Leu-NH₂
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val- β Ala-His-Phe-Leu-NH₂
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal- β Ala-His-Phe-Leu-NH₂
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-His-DPhe-Leu-NH₂
- 10 Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val- β Ala-His- β hIle-tbuGly-NH₂
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH₂
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH₂
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am, 5-MeHpA-tbuAla-NH₂
- 15 Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA -
- 20 ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Leu-NH₂
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA -
- ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Cpa-NH₂.

Más preferiblemente, el análogo de bombesina puede estar adicionalmente marcado, más preferiblemente radiomarcado

25 con un isótopo de flúor (F), donde F es ¹⁸F o ¹⁹F. Más prefe-

riblemente, el análogo de bombesina se radiomarca usando el método de radiofluoración de la presente invención.

Los análogos de bombesina anteriores que se unen específicamente a los receptores GRP humanos presentes en tumores de próstata, tumores de mama y metastásis pueden ser parte del que tiene la fórmula química general I, en el sentido que forman la biomolécula, donde la biomolécula puede estar opcionalmente unida a una porción reactiva Z, que sirve como la unión entre la biomolécula y el resto del compuesto de la invención (fórmulas I, II), por ejemplo, $-NR'$, $-NR'-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ o $-S-(CH_2)_n-$, donde R' es hidrógeno o alquilo, y n es un número entero entre 1 y 6. los análogos de bombesina pueden ser péptidos que tienen las secuencias de Seq ID 1 a Seq ID 102, y preferiblemente pueden tener una de ellas.

En una realización más preferida, los análogos de somatostatina tienen las siguientes secuencias:

Seq ID 104 $---c[Lys-(NMe)Phe-lNal-D-Trp-Lys-Thr]$

Seq ID 105 $---c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys].$

En una realización más preferida, los análogos del neuropéptido Y_1 tienen las siguientes secuencias:

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

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

(__ indica un puente disulfuro).

En otras realizaciones preferidas, E se selecciona de

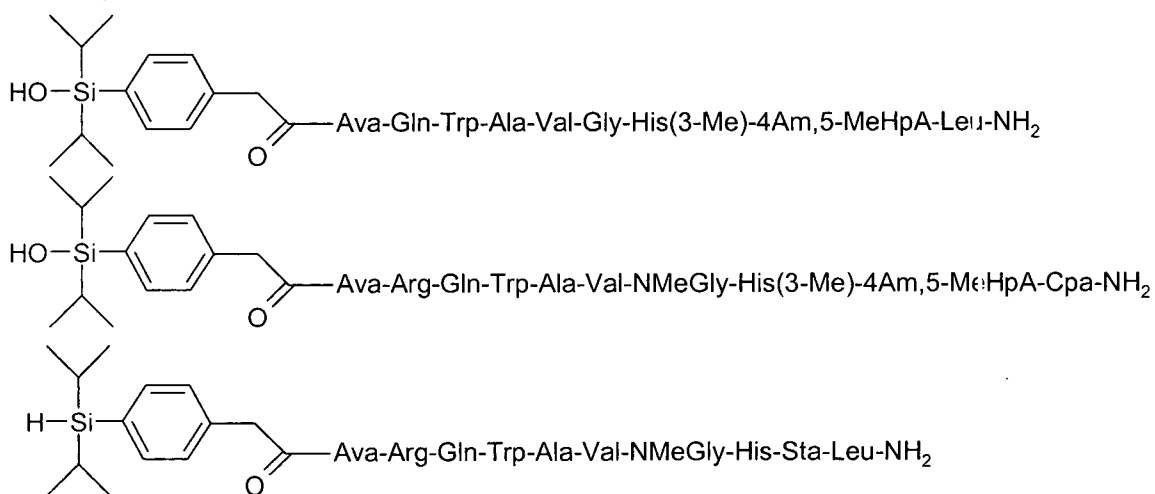
230

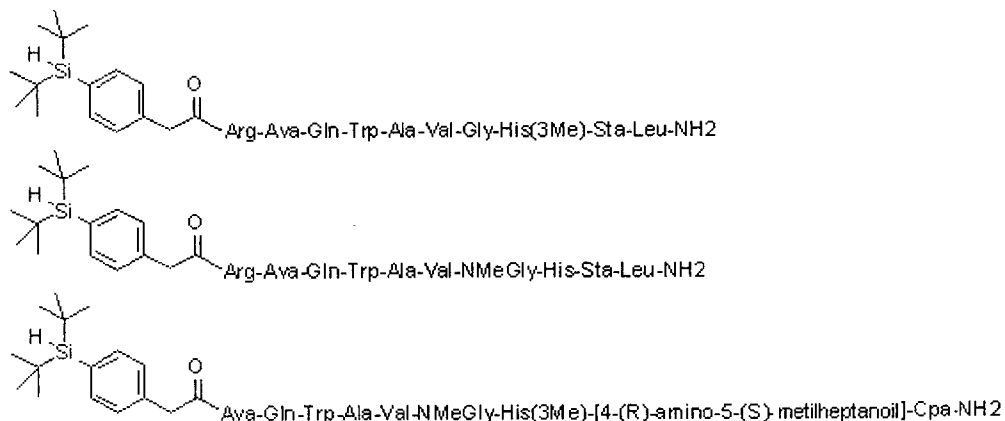
modo que sea un oligonucleótido. En otra realización preferida, E puede seleccionarse del grupo que comprende oligonucleótidos que tienen entre 4 y 100 nucleótidos.

El oligonucleótido preferido es TTA1 (véase la parte experimental).

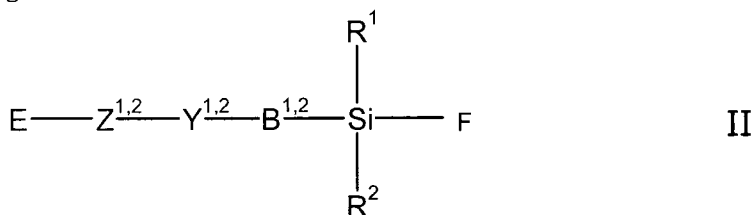
En otra realización preferida de la presente invención, la biomolécula E puede comprender una combinación de cualquiera de las moléculas bioactivas mencionadas con anterioridad, apropiada para unirla en un sitio blanco, con una porción reactiva que sirva como unión entre la molécula bioactiva y el resto del compuesto de la invención (fórmulas I, II), p.ej., $-NR'$, $-NR'-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ o $-S-(CH_2)_n-$, donde R' es hidrógeno o alquilo, y n es un entero entre 1 y 6.

En una realización más preferida, el compuesto de fórmula I se selecciona entre la siguiente lista, donde E es un análogo de bombesina:





En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con nuevos compuestos que tienen la fórmula química general II:



5

donde $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$, E, R^1 y R^2 tienen los mismos valores que en la fórmula I anterior, incluyendo todos los significados asignados a estos parámetros de acuerdo con las realizaciones preferidas alternativas de la presente invención, y

10

donde F es un isótopo de flúor, donde F se selecciona entre un isótopo radiactivo o no radiactivo.

15

El isótopo de flúor radiactivo preferiblemente se selecciona entre ^{18}F . El isótopo de flúor no radiactivo "frío" preferiblemente se selecciona entre ^{19}F .

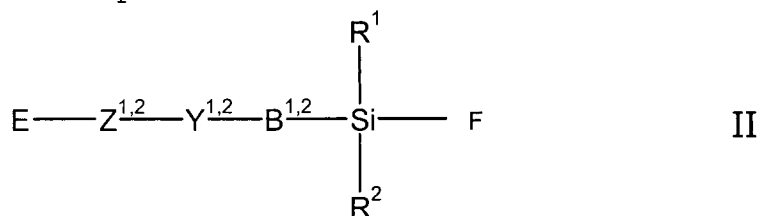
Por consiguiente, con relación a este segundo aspecto,

232

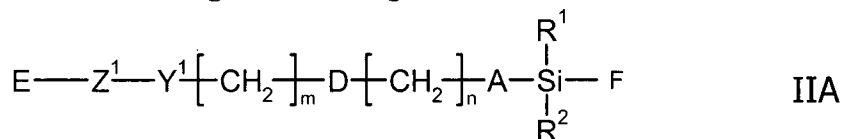
la invención también se relaciona con las sales de ácidos inorgánicos u orgánicos, los hidratos, los complejos, los ésteres, las amidas, los solvatos y las prodrogas respectivas aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos

5 que tienen la fórmula química general II.

En una primera alternativa de la invención de acuerdo con el segundo aspecto de la misma, la Fórmula química general del compuesto fluorado de la invención:



10 tiene el siguiente significado:



en donde:

F es isótopo de flúor en donde F se selecciona entre un isótopo radioactivo o no radioactivo.,

15 R^1 , R^2 , A , n , m , D y $\text{E}-\text{Z}^1-\text{Y}^1$ tienen los mismos valores que en la fórmula I precedente, uncluyendo todos los significados que se le asignan a estos parámetros de acuerdo con las realizaciones alternativas y preferentes de la presente invención, y

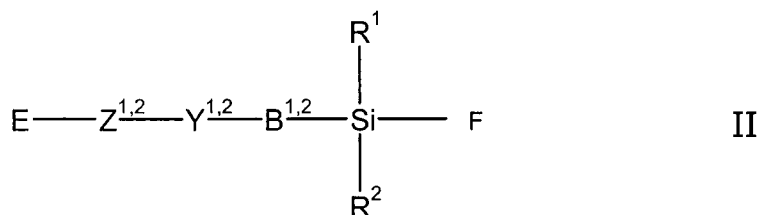
20 en donde $\text{E}-\text{Z}^1-$ es un agente de direccionamiento radical, en donde E es una biomolécula.

253

En forma acorde, la invención en esta realización específica también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables respectivas de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y pro-

5 drogas que tienen la Fórmula química general IIA.

En una segunda alternativa de la invención de acuerdo con el segundo aspecto de la misma, la Fórmula química general de el compuesto marcado para uso farmacéutico de la invención:



10

tiene el siguiente significado:



(el cual es E--Y--B₂--L₂--F o, en la realización más preferida,

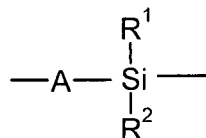
15 E--Y--B₂--L₂--[18]F o E--Y--B₂--L₂--[19]F, en donde E corresponde a E, Y corresponde a Z², F es isótopo de flúor, más preferentemente ¹⁸F o ¹⁹F, y B₂--L₂ corresponde a Y²--L)

en donde:

F es isótopo de flúor en donde F se selecciona entre un

20 isótopo radioactivo o no radioactivo más preferentemente un flúor radioactivo es ¹⁸F y flúor no radiactivo ("frío") ¹⁹F.

231



-L- es

en donde R^1 y R^2 se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo y

5 A representa alquilo, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido,

-Y²- es un grupo funcional o una cadena que contiene un grupo funcional que conecta -L- a -Z²- y que se selecciona entre el grupo que comprende una unión, -C(=O)-, -SO₂-

10 -C(=O)-(CH₂)_d-, -SO-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-,

-C₁-C₆ cicloalquil-, -alquenil-, -heterocicloalquil-, aril- sustituido o no sustituido,

15 -heteroarilo sustituido o no sustituido, -aralquil-, -heteroaralquilo, -alquiloxi-, ariloxi-, -aralquiloxi-, -aril-, -NR¹³SO₂-, -SO₂NR¹³-, OC(=O)-NR¹³-, -NR¹²C(=O)NR¹³-, -NH-NH-, y -O-NH-,

en donde d es un número entero de 1 a 6,

20 m y n son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

-D- representa una unión, -S-, -O- o -NR⁹-,

En donde R⁹ representa hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo, arilo,

heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3,

R^{10} y R^{12} se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo sustituido o no sustituido o lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo, y

R^{13} representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

10 **E-Z²** es un agente de direccionamiento radical, en donde **E** es un agente de direccionamiento y **Z²** representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende una unión y un separador, en donde el separador es una secuencia de aminoácidos natural o artificial o un grupo no aminoácido y

15 **E** es una biomolécula. Preferentemente **E** es una biomolécula seleccionada entre un péptido, peptidomimético, oligonucleótido o molécula pequeña. Más preferentemente, **E** es un péptido.

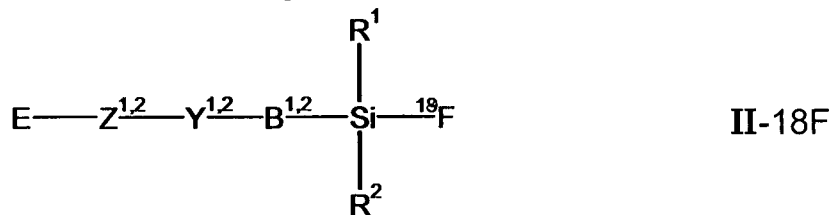
En forma acorde, la invención en esta realización específica también se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables respectivas de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y pro-

20 drogas que tienen la Fórmula química general IIB.

F es isótopo de flúor y preferentemente ^{18}F o ^{19}F . Por lo tanto, el compuesto que tiene la Fórmula química general

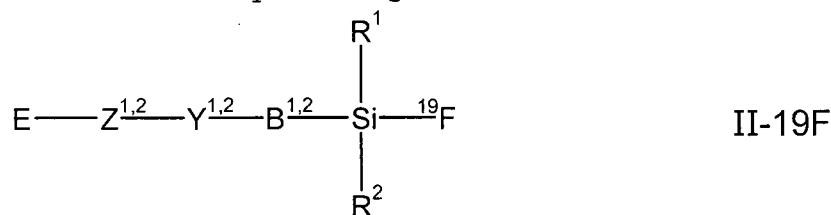
25

II puede tener la siguiente Fórmula química general II-18F:



Véase la tabla 4

o la Fórmula química general II-19F:



5

Véase la tabla 3

Más específicamente, E en el compuesto que tiene las Fórmulas químicas generales II, IIA, IIB, II-18F y II-19F es idéntico a E en el compuesto que tiene las Fórmulas químicas generales I, IA y IB, respectivamente, y realización preferida. Más preferentemente, E es bombesina o un análogo de bombesina y cualquiera que tenga las secuencias listadas precedentemente. Más preferentemente, E es somatostasina o un análogo de somatostasina y cualquiera que tenga las se-
10 cuencias listadas precedentemente. Más preferentemente, E es neuropéptido Y₁ o un análogo de neuropéptido Y₁ y cualquiera
15 que tenga las secuencias listadas precedentemente.

En una realización preferida, la marcación para uso farmacéutico con flúor se selecciona entre la siguiente lis-
20 ta en donde E es un análogo de bombesina:

Patente de
Invencción

09/34043

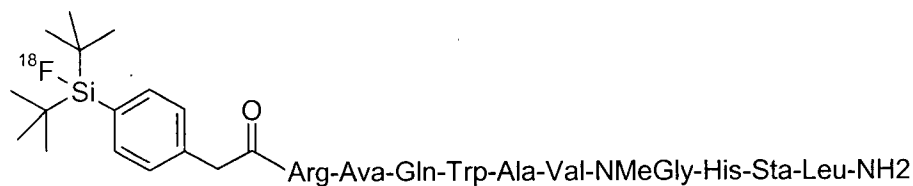
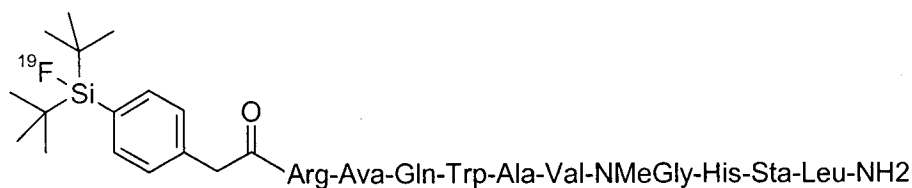
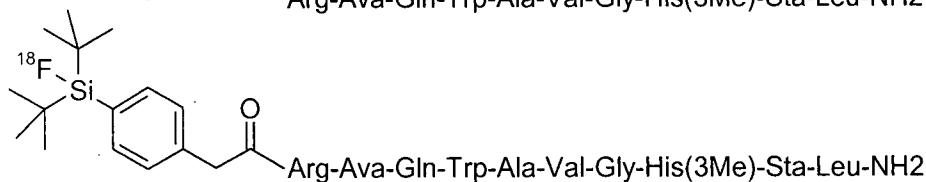
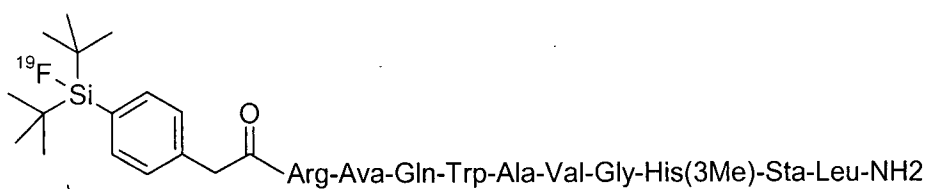
2/2

237

IIA-c-2: $^{18}\text{F-Si}(\text{tBu})_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH}_2$,

IIB-c-1: $^{19}\text{F-Si}(\text{iPr})_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH}_2$,

5 IIB-c-2: $^{19}\text{F-Si}(\text{tBu})_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH}_2$.



Además, compuestos que tienen la fórmula química general II, que se pueden obtener por un método como se describe a continuación, son por ejemplo:

ácido [4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético

2-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-etanol

ácido 4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-benzoico

[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-metanol

238

3-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-1-ol

ácido 3-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propiónico

3-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-1-ol

ácido 3-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propiónico

5 2-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-etanol

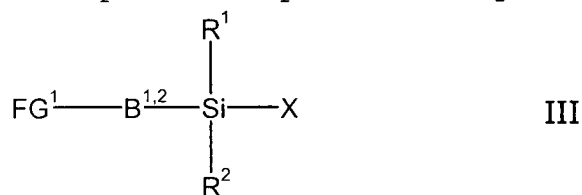
ácido [3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético

ácido [4-(Fluoro-di-iso-butil-silanil)-fenil]-acético y

ácido 4-(Fluoro-di-iso-butil-silanil)-benzoico

en donde fluoro significa ^{18}F o ^{19}F .

10 En un **tercer aspecto**, la presente invención refiere a nuevos compuestos representados por la fórmula III:



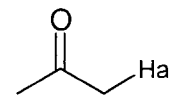
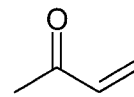
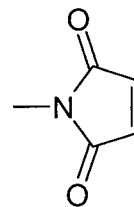
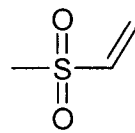
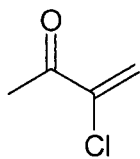
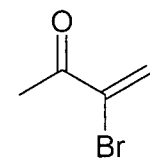
en donde

FG^1 - representa $-\text{OH}$, $-\text{Hal}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, -

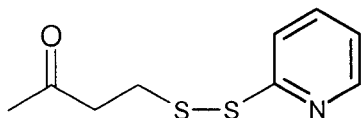
15 $\text{O}-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$,

$-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{-Arilo}$, $-\text{O}-\text{SO}_2\text{-Alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{-Hal}$, $-\text{S}_3\text{H}$, -

SH , $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Hal}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{Hal}$,



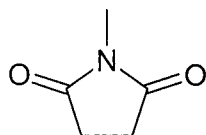
o



en donde Hal representa un átomo de halógeno, y

R^5 representa hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo lineal o ramificado; y

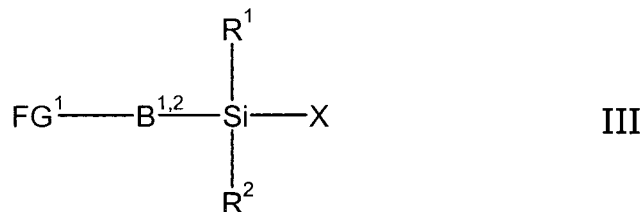
5 R^8 representa hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo, C_2 - C_{10} alqueni-
lo, aralquilo or



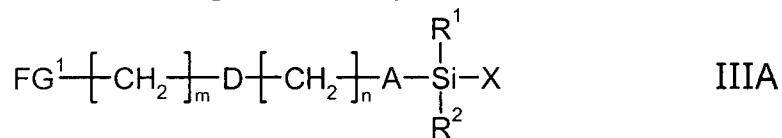
y en donde X, R^1 , R^2 y $B^{1,2}$ tienen los mismos valores que en
la fórmula I, incluyendo todos los significados que se asig-
10 nan a estos parámetros de acuerdo con realizaciones preferi-
das y alternativas de la presente invención.

En una realización preferida de la presente invención,
Hal es halógeno seleccionado entre Cl, Br o I.

En una realización preferida de la presente invención,
15 la Fórmula química general III de los compuesto:



tiene el siguiente significado:



7/10

en donde X, R¹, R², A, D, m y n tienen los mismos valores que en la fórmula IA, incluyendo todos los significados que se asignan a estos parámetros de acuerdo con realizaciones preferidas y alternativas de la presente invención, y FG¹ tiene el mismo significado que en la fórmula III precedente.

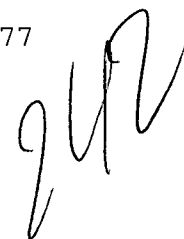
Son compuestos preferidos de fórmula IIIA:

- ácido (Di-ter-butyl-hidroxi-silanil)-acético
- ácido [4-(Hidroxi-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético
- ácido [4-(Hidroxi-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético
- 10 • ácido (4-Di-iso-propilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-Di-iso-propilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxi-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético
- 15 • ácido 4-Di-iso-propilsilanil-benzoico
- ácido 4-(Hidroxi-di-iso-propil-silanil)-benzoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-Di-iso-propilsilanil-benzoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxi-di-iso-propil-silanil)-benzoico
- 20 • ácido 3-(4-Di-iso-propilsilanil-fenil)-propiónico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(4-Di-iso-propilsilanil-fenil)-propiónico
- ácido 3-(3-Di-iso-propilsilanil-fenil)-propiónico
- 25 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(3-Di-iso-

211

propilsilanil-fenil)-propiónico

- ácido (3-Di-iso-propilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (3-Di-iso-propilsilanil-fenil)-acético
- 5 • ácido (4-Di-iso-butilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-Di-iso-butilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxi-di-iso-butyl-silanil)-fenil]-acético
- 10 • ácido [4-(Hidroxi-di-iso-butyl-silanil)-fenil]-acético
- ácido 4-Di-iso-butilsilanil-benzoico
- ácido 4-(Hidroxi-di-iso-butyl-silanil)-benzoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-Di-iso-butilsilanil-benzoico
- 15 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxi-di-iso-butyl-silanil)-benzoico
- ácido 4-[3-(Etoxi-di-iso-propil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-[3-(Etoxi-di-iso-propil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico
- 20 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[Di-iso-butyl-(4-fenil-butoxi)-silanil]-pentanoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[(4-Polistiren-metoxi-benciloxi)-di-iso-butyl-silanil]-pentanoico
- 25 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(Poliestiren-



metoxi-di-iso-butil-silanil)-pentanoico y

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(Poliestiren-
etoxi-di-iso-butil-silanil)-pentanoico.

En un cuarto aspecto, la presente invención también se
5 relaciona con un método para producir un compuesto de la
fórmula química general I, definido previamente en la pre-
sente, en donde un compuesto de la fórmula química general
III, también definido previamente en la presente, se hace
reaccionar con un compuesto de la fórmula química general
10 IV:

E-FG²

IV

en donde

FG² tiene el mismo significado que el indicado para
FG¹, y E es una biomolécula y tiene el mismo significado de-
15 finido previamente en la presente, y en donde FG¹ y FG² se
seleccionan para establecer Z^{1,2}-Y^{1,2}, definido previamente en
la presente, en donde Z^{1,2} y Y^{1,2} se definieron previamente en
la presente.

En un sexto aspecto, la presente invención se relaciona
20 además con una composición, que comprende un compuesto de la
fórmula química general I o una sal de un ácido inorgánico u
orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, sol-
vato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable y ade-
más comprende preferentemente un vehículo, diluyente, coad-
25 yuvante o excipiente aceptable para uso fisiológico.

En un séptimo aspecto, la presente invención se relaciona además con un método de diagnóstico por imágenes de enfermedades, donde dicho método comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado de la fórmula química general II definido previamente en la presente o de una sal de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable.

En un octavo aspecto, la presente invención se refiere a un conjunto de elementos que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto o composición, definido previamente en la presente, en la forma de un polvo, y un recipiente que contiene un solvente apropiado para preparar una solución del compuesto o de la composición para su administración a un mamífero, incluyendo un ser humano.

En un noveno aspecto, la presente invención se relaciona además con un compuesto de la fórmula química general II definido previamente en la presente o una sal de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso como un medicamento

La presente invención se relaciona además con un compuesto de la fórmula química general II definido previamente en la presente o una sal de un ácido inorgánico u orgánico

del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso como un agente para diagnóstico por imágenes y preferentemente para su uso como un agente para obtener imágenes para una tomografía de emisión de positrones (PET). En otra variación de este aspecto, la presente invención también se relaciona con compuestos fluorados, más preferentemente marcados con el isótopo ^{19}F , que presentan la fórmula química general II para su uso en ensayos biológicos e identificación cromatográfica.

Más preferentemente, la invención se relaciona con el uso de compuestos que tienen la Fórmula química general I para la elaboración de compuestos que tienen la Fórmula química general IIB como un agente de medición. Más preferentemente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la fórmula química general I para elaborar un compuesto que tiene la fórmula química general IIB como agente de medición.

En un décimo aspecto, la presente invención se relaciona además con el uso de un compuesto de la fórmula química general I definido previamente en la presente o de un compuesto de la fórmula química general II definido previamente en la presente, incluyendo un compuesto preparado con el método definido previamente en la presente, o de una sal de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo,

éster, amida, solvato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un medicamento

La presente invención se relaciona además con el uso de un compuesto de la fórmula química general I definido
5 previamente en la presente o de un compuesto de la fórmula química general II definido previamente en la presente, incluyendo un compuesto preparado con el método definido previamente en la presente, o de una sal de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida,
10 solvato y prodroga del mismo farmacéuticamente aceptable para la elaboración de un agente para diagnóstico por imágenes y más preferentemente para la elaboración de un agente para diagnóstico por imágenes para obtener imágenes del tejido en un sitio blanco usando el agente para obtener imágenes más
15 preferentemente como un agente para obtener imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET).

En un décimoprimer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula química general I o el uso de un compuesto de la fórmula química general II, incluyendo un compuesto preparado con el método
20 definido previamente en la presente, o de una composición definida previamente en la presente o de un conjunto de elementos definido previamente en la presente, para el diagnóstico por imágenes, en particular para una tomografía de emisión de positrones y más preferentemente para obtener imágenes
25

nes de tumores, de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tal como esclerosis múltiple o mal de Alzheimer, o para obtener imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tal como el crecimiento de tumores sólidos y de
5 artritis reumatoide.

Los compuestos de la invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de cánceres que incluyen a, pero en un sentido no limitativo: carcinomas tales como de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo
10 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,
15 res, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer foliular de tiroides y sarcoma de Karposi.

Más preferentemente, el uso no es solamente para el diagnóstico por imágenes de tumores, sino también para el
20 diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple o el mal de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento de tumores sólidos y la artritis reumatoide.

25 Los compuestos marcados radiactivamente de acuerdo con

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 una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio también puede contener materiales farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, sales para ajustar la presión osmótica aceptables para uso farmacéutico, soluciones amortiguadoras, conservantes y semejantes. Entre los medios preferidos se encuentran la solución salina normal y el plasma. Los vehículos aceptables para su uso farmacéutico apropiados son conocidos por el especialista en la técnica. En este sentido, se puede hacer referencia a por ejemplo, Remington's Practice of Pharmacy, 11^{ava} ed. y J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, N° 5, Sept-Oct., págs. 238-311 véase las tablas de la páginas 240 a 311, en donde ambas publicaciones se incluyen en la presente a modo de referencia.

La concentración del compuesto que tiene la fórmula química general II y el vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en un medio acuoso, varía según el campo de uso particular. Una cantidad suficiente está presente en el vehículo farmacéuticamente aceptable cuando se obtiene una visualización satisfactoria del blanco del diagnóstico por imágenes (p.ej., un tumor).

De acuerdo con la invención, los compuestos marcados radioactivamente que tienen la Fórmula química general II ya sea como composición neutra o como una sal con un contraión farmacéuticamente aceptable, se administran en una dosis in-
5 yectable unitaria individual. Cualquiera de los vehículos comunes conocidos por el especialista en la técnica, tales como solución salina estéril o plasma, se puede utilizar, luego de su marcación radioactiva, para preparar la solución inyectable para diagnosticar por imágenes diferentes órga-
10 nos, tumores y similares, de acuerdo con la invención. Por lo general, la dosis individual a administrar como agente de diagnóstico tiene una radiactividad de entre aproximadamente 0,1 mCi y aproximadamente 100 mCi, preferiblemente entre 1 mCi y 20 mCi. Para un agente de radioterapia, la radiactivi-
15 dad de la dosis terapéutica individual es de entre aproximadamente 10 mCi y 700 mCi, preferiblemente entre 50 mCi y 400 mCi. La solución a inyectar como unidad de dosificación tiene entre aproximadamente 0,01 ml y aproximadamente 30 ml. Para fines de diagnóstico, después de la administración in-
20 travenosa, 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, se acumulará una canti-
25 dad suficiente de la dosis administrada en el área a diag-

249

nosticar en aproximadamente 0,1 hora, para permitir la toma de imágenes centellográficas. Es posible utilizar cualquier método convencional para producir imágenes centellográficas con fines de diagnóstico de acuerdo con esta invención.

5 El uso de los derivados de silicio descritos en la presente facilita el proceso. Por consiguiente, se puede proponer un agente de obtención de imágenes de diagnóstico para PET que comienza con un derivado de silicio, que luego es sometido a una fluoración con ^{18}F .

10 Los sustituyentes en dichos derivados de silicio incluyen grupos de enlace o grupos reactivos diseñados para la adición subsiguiente de un agente de direccionamiento. Los grupos de enlace pueden incluir moléculas alifáticas y aromáticas, que forman fácilmente un enlace con un agente de
15 direccionamiento seleccionado y funcionalizado apropiado. En la técnica se conoce una variedad de estos grupos. Éstos incluyen ácidos carboxílicos, cloruros de ácidos carboxílicos y ésteres activos, ácidos sulfónicos, aminas de sulfonilcloruros, hidróxidos, tioles, etcétera, por cualquiera de los
20 lados.

En la presente también se contemplan grupos que proporcionan enlaces iónicos, hidrofóbicos y de otros tipos no covalentes entre el derivado de silicio y el agente de direccionamiento.

25 En un quinto aspecto, la presente invención se relacio-

na además con un método para producir un compuesto de la fórmula química general II, definido previamente en la presente, donde dicho método comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula química general I o III, respectivamente, con un agente de fluoración.

El grupo X unido a la porción sililo en el compuesto de la fórmula química general I o en el compuesto de la fórmula química general III puede ser desplazado por un isótopo de flúor, para proveer un enlace química y biológicamente estable.

Las reacciones de radiofluoración pueden realizarse en dimetilformamida, con carbonato de potasio como base y "kryptofix" como éter corona. Pero también pueden usarse otros solventes conocidos por los especialistas en la técnica. En una realización preferida, el agente de fluoración es 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano K18F (sal de éter corona Kryptofix K18F), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$ o la sal de tetraalquilamonio de ^{18}F . Más preferiblemente, el agente de fluoración es $K^{18}F$, $H^{18}F$ o $KH^{18}F_2$.

Las condiciones incluyen, pero en un sentido no limitativo: dimetilsulfóxido y acetonitrilo como solvente y carbonato de tetraalquilamonio y tetraalquilfosfonio como base. En esta reacción se puede usar agua y/o alcohol como co-solvente. Las reacciones de marcación con flúor radioactivo se llevan a cabo en un lapso entre 1 y 45 minutos. Los tiem-

pos de reacción preferidos comprenden entre 3 y 40 minutos. Otros tiempos de reacción preferidos comprenden entre 5 y 30 minutos.

Preferentemente se usan ácidos orgánicos en la reacción de marcación radioactiva ^{18}F . Más preferentemente, en la reacción de marcación radioactiva con ^{18}F se usan ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos. Más preferentemente se usan ácidos carboxílicos alifáticos, incluyendo, sin limitaciones, ácido propiónico, ácido acético y ácido fórmico.

En un método preferido para preparar un compuesto de la fórmula química general II, el paso de fluoración, más preferentemente de marcación con flúor radioactivo, de un compuesto de la fórmula química general I tiene lugar a una temperatura de 90°C o inferior, más preferentemente a una temperatura en un rango entre 10°C y 90°C , aún más preferentemente a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y 80°C , aún más preferentemente a una temperatura en un rango entre 10°C y 70°C , aún más preferentemente a una temperatura en un rango entre 30°C y 60°C , aún más preferentemente a una temperatura en un rango entre 45 y 55°C y con mayor preferencia a una temperatura de 50°C .

Se garantiza un nuevo método donde se prepara el producto final en un paso único a partir del precursor. Solamente se realiza un paso de purificación opcional, por lo

VSE

que la preparación puede completarse en un tiempo breve (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
5 llevar a cabo la preparación a temperaturas (80°C o menores) que conservan las propiedades biológicas del producto final.

Ejemplos de marcación:

Se secó ^{18}F -fluoruro (hasta 40 GBq) en forma azeotrópica en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de MeCN) y
10 carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua), realizando un calentamiento bajo una corriente de nitrógeno a una temperatura de entre 110 y 120°C durante 20 a 30 minutos. Durante este tiempo se agregaron y se evaporaron 3×1 ml de MeCN. Después de secar, se agregó una solución del precursor (2
15 mg) en 150 μl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y calentó a una temperatura de entre 50 y 70°C durante 5 a 15 minutos para efectuar la marcación. 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
20 producto se obtuvo mediante radio HPLC preparativa para obtener el péptido marcado con ^{18}F deseado.

Por consiguiente, las realizaciones de la presente invención incluyen métodos que comprenden fluoración con ^{18}F de compuestos listos para usar como agentes para obtener
25 imágenes y los compuestos que contienen ^{18}F derivados de los

253

mismos. Los compuestos sometidos a la fluoración ya pueden incluir un agente de direccionamiento para fines de diagnóstico por imágenes. Las realizaciones preferidas de esta invención comprenden la formación de una molécula precursora, que puede incluir un agente de direccionamiento, antes de la fluoración con ^{18}F , que es el último paso en el proceso previo a la preparación del compuesto para administrárselo a un animal, en particular un ser humano.

Se considera que sin mayor elaboración, un especialista en el arte puede utilizar la presente invención en su grado más completo usando la presente descripción. Por lo tanto, las siguientes realizaciones preferidas específicas han de interpretarse como meramente ilustrativas, y no como limitativas del resto de la descripción de modo alguno.

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.

Los siguientes ejemplos se pueden repetir con un éxito similar reemplazando los reactivos y/o las condiciones operativas que se describieron en forma genérica o específica por los descritos en los ejemplos precedentes.

A partir de la descripción precedente, el especialista en la técnica podrá determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse de su es-

954

píritu y su alcance, podrá efectuar diversos cambios y modificaciones en la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones.

Método general para preparar los compuestos

5 La porción de radical del agente de direccionamiento, preferiblemente la porción de péptido, de la parte de la molécula E-Z-Y-, puede prepararse convenientemente de acuerdo con procedimientos generalmente establecidos conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos, tales como la síntesis
10 en fase sólida. Puede utilizarse 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.
15 Chan y P.D.White, Oxford University Press 2000) (para hallar las definiciones de las abreviaturas, véanse las descripciones).

EJEMPLOS

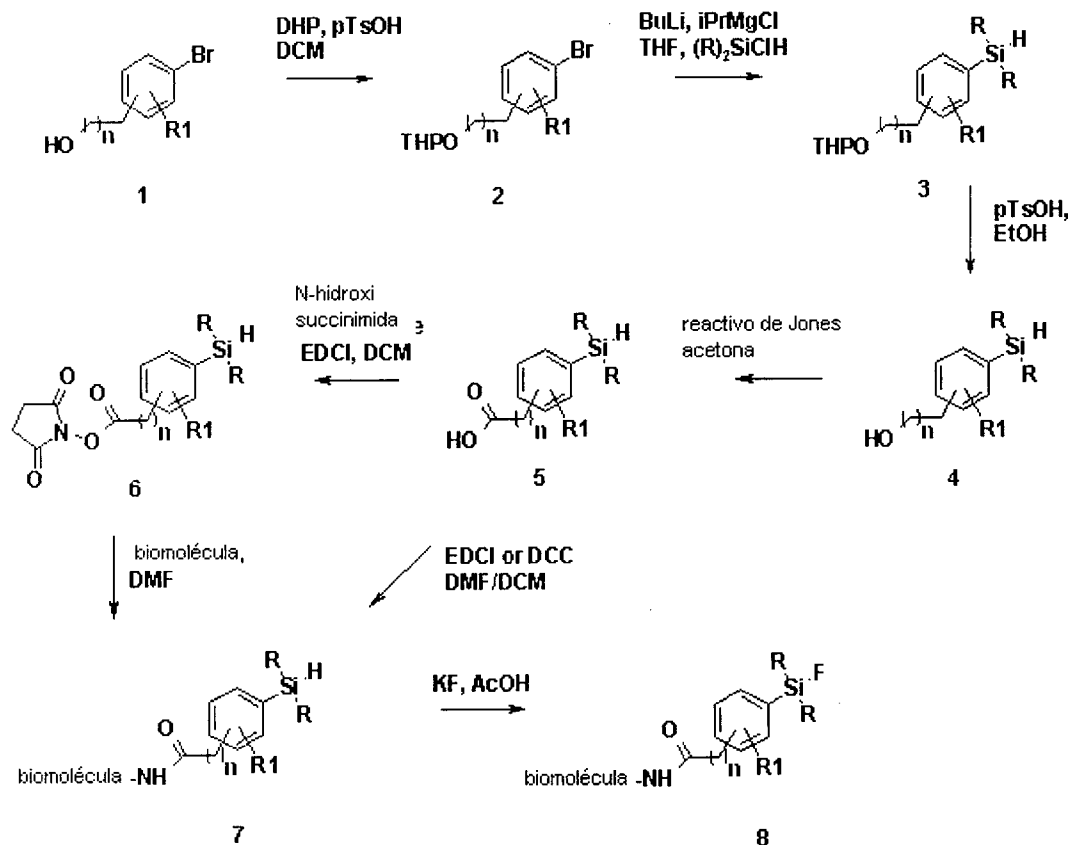
20 A continuación se presentan ejemplos de síntesis de compuestos que tienen las fórmulas químicas generales I y III. Se sintetizaron fluoro silanos modelo usando flúor no radiactivo (^{19}F) para evaluar los procedimientos, y se los usó para confirmar la preparación de los derivados marcados correspondientes.

25 I. Síntesis de precursores (silanos) por sustitución nucleo-

155

fílica:

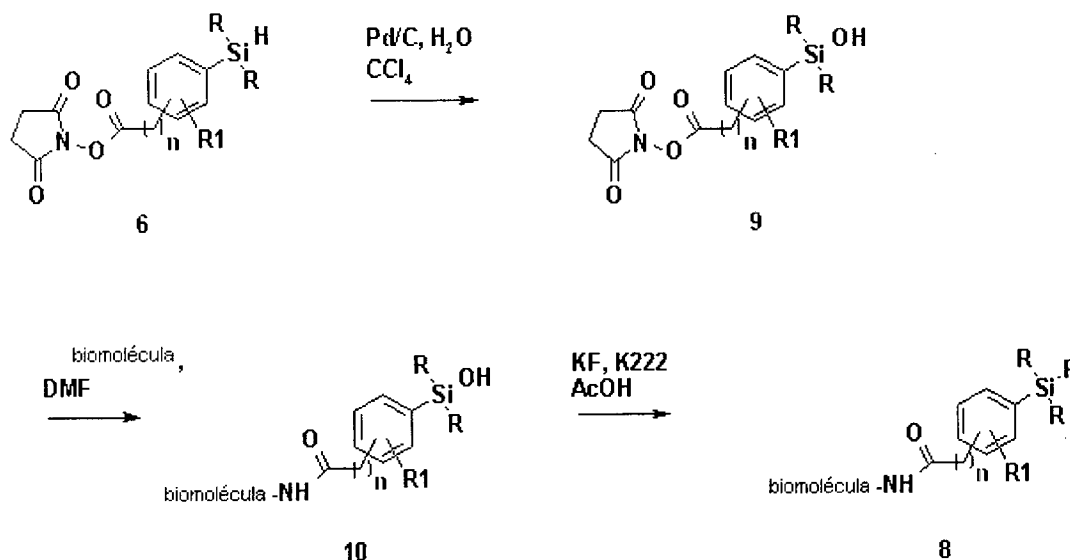
En el siguiente esquema A se describe la ruta de síntesis general de los bloques de construcción de sililo que pueden unirse con las biomoléculas, a lo que sigue la fluoración o la marcación radioactiva subsiguiente para obtener los compuestos marcados con ^{18}F que tienen la fórmula química general I. El compuesto 7 se preparó mediante la sustitución nucleofílica de cloruros de sililo con complejos de arilos de metales, a lo que siguió una desprotección ácida (4) y una oxidación de Jones (5) para generar funcionalidades tales como ácidos carbónicos 5 o ésteres activos 6 para la unión con las biomoléculas (7). La unión puede realizarse usando reactivos de unión bien conocidos, tales como EDCI o DCC. Después, el silano 7 se sometió a una fluoración usando fluoruro de potasio y ácido acético, para obtener la marca 8. El uso del ácido resultó en rendimientos mejorados garantizados para esta reacción, y también en las reacciones que se describirán en las siguientes secciones II, III, IV y V. Este resultado es sorprendente, debido que la formación esperada o potencial de fluoruro de hidrógeno más bien detendría la reacción, en vez de acelerarla.



Esquema A

II. Síntesis de precursores (silanoles) por sustitución nucleofílica:

- 5 Como alternativa, los silanoles se aplicaron como precursores de marca. En este caso, el silano 6 se sometió a una oxidación para obtener el silanol 9 antes de la unión con la biomolécula, para obtener los precursores del tipo 10, que se fluoraron con facilidad con fluoruro de potasio, carbonato de potasio, kryptofix y ácido acético para obtener las marcas del tipo 8 (esquema B).
- 10



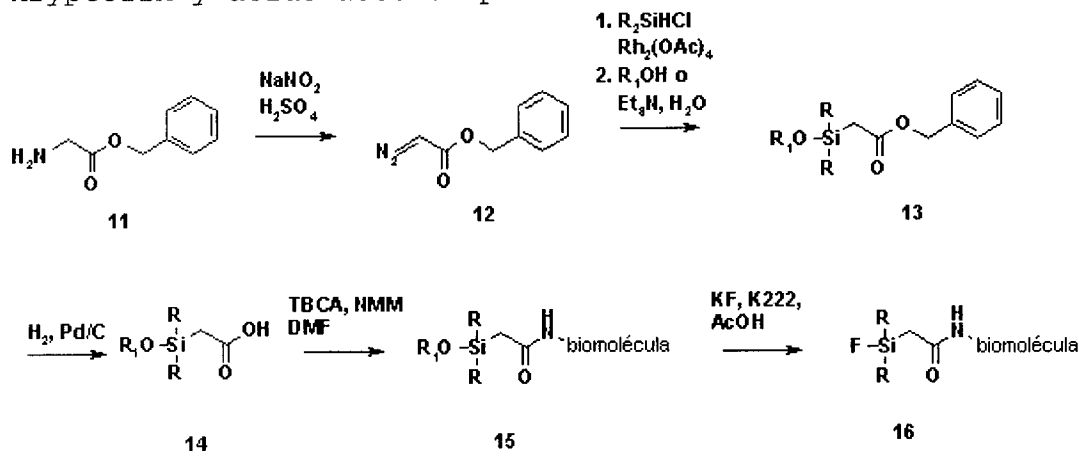
Esquema B

III. Síntesis de precursores por inserción de carbeno:

El diazoacetato de bencilo 12 se preparó por medio de la diazotización de bencil glicina de acuerdo con el descrito por N.E.Searle, *Org. Synth., Coll.*, **1963**, Vol. 4:p.424,; **1956**, Vol. 36:p.25, para la síntesis de diazoacetato de etilo (esquema C). La adición del diazoacetato de bencilo 12 a una mezcla de di-alquil clorosilano y una cantidad catalítica de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en diclorometano anhidro proporciona un intermediario de clorosilano, que puede agregarse a una mezcla de alcohol, imidazol y 4-DMAP en DMF seco para proporcionar los alcoxisilanos 13. O respectivamente, el intermediario de clorosilano se trató con NEt_3 y H_2O para proporcionar el silanol 13 ($\text{R}^1=\text{OH}$). El grupo éster de bencilo del silanol 13 puede separarse posteriormente por hidrogenación en presencia de un catalizador de 10% de Pd/C para

NSA

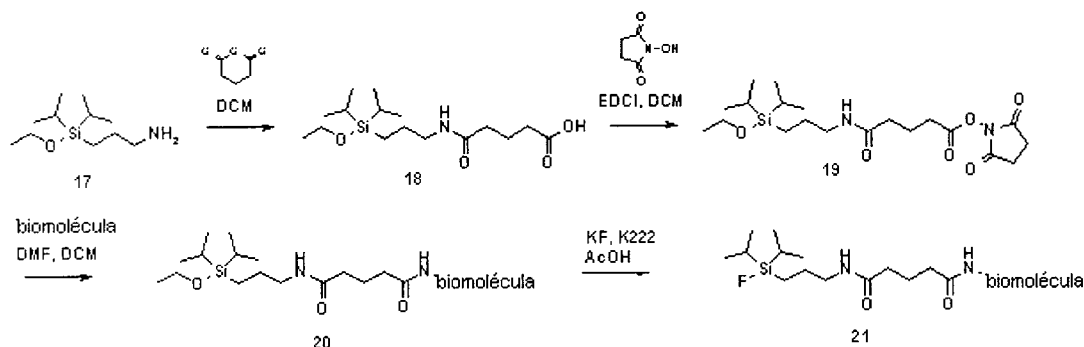
proporcionar 14, que puede unirse a las 15 después de una fluoración con fluoruro de potasio, carbonato de potasio, kryptofix y ácido acético para obtener 16.



5 Esquema C

IV. Síntesis de precursores y agentes de direccionamiento fluorados comenzando con derivados de Si disponibles comercialmente:

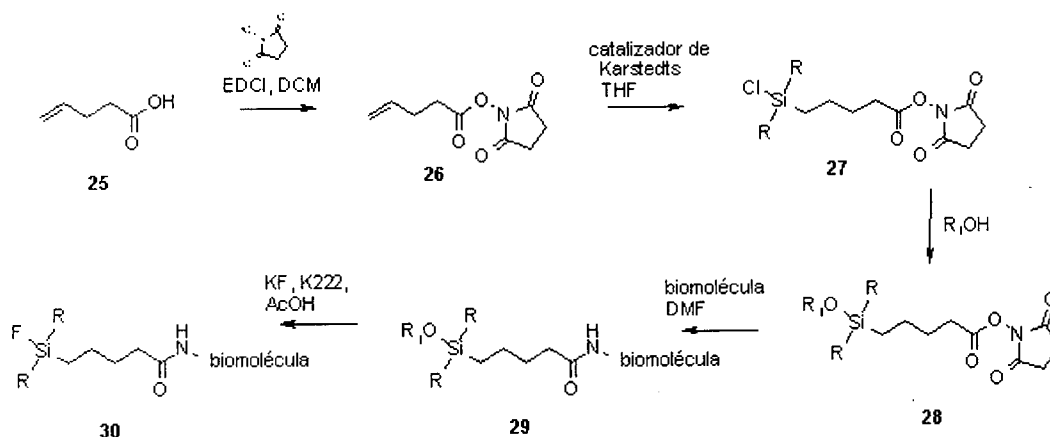
La di-iso-propil amina de silicio disponible comercialmente 17 constituye un ejemplo de un derivado de silicio que puede usarse como se describe en el siguiente esquema en la síntesis de un precursor 19, que puede unirse a un agente de direccionamiento para obtener 20, a lo que sigue una fluoración con fluoruro de potasio, carbonato de potasio, kryptofix y ácido acético para obtener 21 (esquema D).



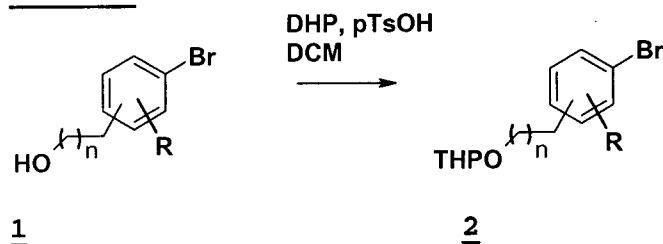
Esquema D

V. Síntesis de precursores por hidrosililación:

Los bloques de construcción de silicio apropiados para la marca también pueden prepararse por hidrosililación, como se ilustra en el siguiente esquema E. El alqueno funcionalizado 26 puede transformarse en el clorosilano 27 usando el catalizador de Karstedt $\text{Pt}_2\{[(\text{CH}_2=\text{CH})\text{Me}_2\text{Si}]_2\text{O}\}_3$. El tratamiento con alcoholes o agua proporciona los silanoles o los alcoxisilanos 28, que pueden unirse a las biomoléculas para obtener los precursores de marca del tipo 29, que pueden someterse a una fluoración subsiguiente con fluoruro de potasio, carbonato de potasio, kryptofix y ácido acético para obtener 30.

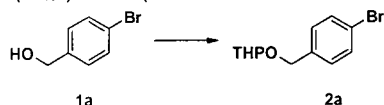


Esquema E

Parte experimental**EJEMPLO I****PARTE A****Método general**

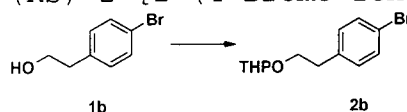
A una solución de 53,5 mmol de 1 en 220 ml dicloro-
 10 metano se agregó 36 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 202 mg de
 tolueno-4-sulfonato de piridinio. Después de agitarse la
 mezcla de reacción durante 16 horas a 23°C se agregó a una
 solución de bicarbonato de sodio. El extracto orgánico se
 lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después
 15 de la filtración y eliminación del solvente el producto cru-
 do se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para
 dar 2 en 77-98% de rendimiento.

(RS)-2-(4-Bromo-benciloxi)-tetrahidro-pirano



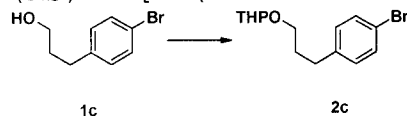
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,47 (2H), 7,24 (2H), 4,73 (1H),
4,69 (1H), 4,46 (1H), 3,89 (1H), 3,54 (1H), 1,86 (1H), 1,74
5 (1H), 1,69-1,50 (4H) ppm.

(RS)-2-[2-(4-Bromo-fenil)-etoxi]-tetrahidro-pirano



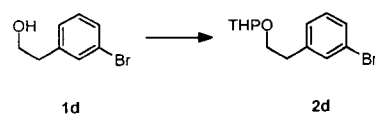
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,51 (2H), 7,29 (2H), 5,20-4,50
(2H), 3,65 (2H), 1,20 (3H), 1,04 (6H), 0,96 (6H) ppm.

10 (RS)-2-[3-(4-Bromo-fenil)-propoxi]-tetrahidro-pirano



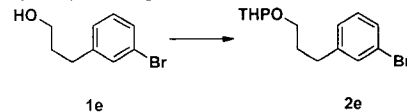
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,39 (2H), 7,07 (2H), 4,56 (1H),
3,86 (1H), 3,75 (1H), 3,50 (1H), 3,39 (1H), 2,67 (1H), 1,94-
1,48 (9H) ppm.

15 (RS)-2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-tetrahidro-pirano



¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,41 (1H), 7,34 (1H), 7,19-7,11
(2H), 4,59 (1H), 3,93 (1H), 3,72 (1H), 3,60 (1H), 3,45 (1H),
2,88 (2H), 1,87-1,44 (6H) ppm.

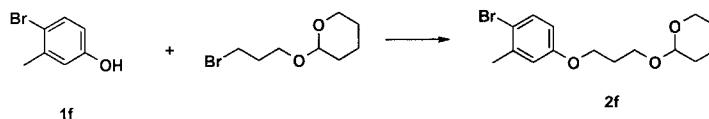
20 (RS)-2-[3-(3-Bromo-fenil)-propoxi]-tetrahidro-pirano



^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,36 (1H), 7,31 (1H), 7,17-7,11 (2H), 4,57 (1H), 3,86 (1H), 3,76 (1H), 3,50 (1H), 3,39 (1H), 2,68 (2H), 1,91 (2H), 1,86-1,49 (6H) ppm.

2-(3-(4-Bromo-3-metilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-

5 pirano



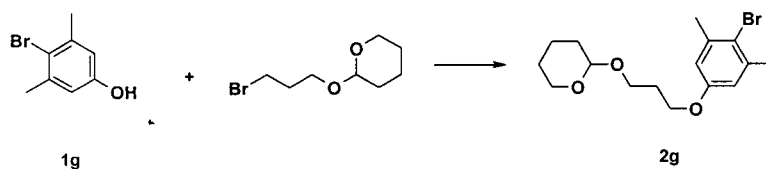
Se disolvió 4-Bromo-3-metilfenol (28,83 mmol, 5,392 g) en DMSO (70 ml). Se agregó hidróxido de potasio (129,7 mmol, 7,279 g). Después de 5 min se agregó 2-(3-bromopropoxi)-
 10 tetrahidro-2H-pirano (44,68 mmol, 9,969 g) en agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre agua (250 ml) y diclorometano (250 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
 15 con salmuera (3 x 250 ml), se secó (MgSO_4), y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 19:1) para dar 2-(3-(4-bromo-3-metilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano (9,391 g, 99%) como un aceite incoloro.

20 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,49-1,85 (m, 6H, CH_2 [THP]), 2,06 (quint., 2H, CH_2), 2,35 (s, 3H, CH_3), 3,45-3,52 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$ [THP]), 3,53-3,59 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 3,81-3,87 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$ [THP]), 3,88-3,94 (m, 1H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4,04 (t, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$), 4,59 (m_c , 1H, $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ [THP]), 6,60-6,63 (m, 1H, Ar-H),

263

6,79 (d, 1H, Ar-H), 7,38 (d, 1H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19,8 (CH_2 [THP]), 23,3 (CH_3), 25,6 (CH_2 [THP]), 29,9 (CH_2), 30,9 (CH_2 [THP]), 62,6 ($\text{O}-\text{CH}_2$ [THP]), 64,1 ($\text{O}-\text{CH}_2$), 65,3 ($\text{O}-\text{CH}_2$), 99,1 ($\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ [THP]), 113,7 (Ar-CH), 115,4 (Ar-C), 117,3 (Ar-CH), 132,9 (Ar-CH), 138,9 (Ar-C), 158,4 (Ar-C).

2-(3-(4-Bromo-3,5-dimetilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano



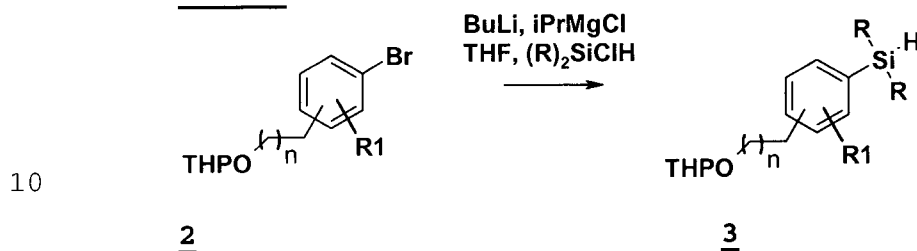
Se disolvió 4-Bromo-3,5-dimetilfenol (20,02mmol, 4,026g) en DMSO (50 ml). Se agregó hidróxido de potasio (90,01 mmol, 5,056 g). Después de 5 min se agregó 2-(3-bromopropoxi)-tetrahidro-2H-pirano (31,04 mmol, 6,924 g) en agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se particionó entre agua (250 ml) y diclorometano (250 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 250 ml), se secó (MgSO_4), y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 39:1) para dar 2-(3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano (6,875 g, quant.) como un aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,49-1,86 (m, 6H, CH_2)

[THP]), 2,05 (quint., 2H, CH₂), 2,37 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,47-3,53 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,53-3,59 (m, 1H, O-CH₂), 3,82-3,88 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,88-3,94 (m, 1H, O-CH₂), 4,03 (t, 2H, O-CH₂), 4,59 (m_c, 1H, O-CH-O [THP]), 6,65 (s, 2H, Ar-H).

5 ¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 19,8 (CH₂ [THP]), 24,2 (CH₃), 25,6 (CH₂ [THP]), 29,8 (CH₂), 30,8 (CH₂ [THP]), 62,5 (O-CH₂ [THP]), 64,1 (O-CH₂), 65,3 (O-CH₂), 99,1 (O-CH-O [THP]), 114,6 (Ar-CH), 118,3 (Ar-C), 139,2 (Ar-CH), 157,7 (Ar-C).

PART B



Método general

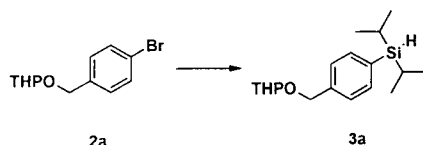
Se diluyó 14,2 ml de una solución 2M de bromuro de isopropilmagnesio en tetrahidrofurano (THF) con 140 ml de THF y se enfrió a 5°C. Se agregó 22,6 ml de una solución 2,5M de butil-litio en n-hexano seguido por la solución de 14,2 mmol de 2 en 12 ml THF. Después de 2 horas a 5-10°C se agregó 17,6 g de cloro-diisopropil-silano, se retiró el baño de hielo y la agitación continuó por 2 horas. La mezcla de reacción se agregó a una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y eliminación del solvente el

15

20

producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 93-99% de 3.

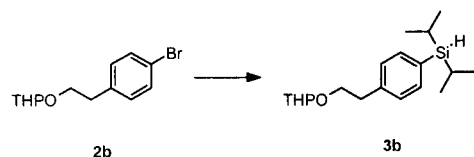
(RS)-Diisopropil-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-silano



5

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,43 (2H), 7,28 (2H), 4,73 (1H), 4,66 (1H), 4,42 (1H), 3,86 (2H), 3,49 (1H), 1,89-1,43 (6H), 1,14 (2H), 0,99 (6H), 0,92 (6H) ppm.

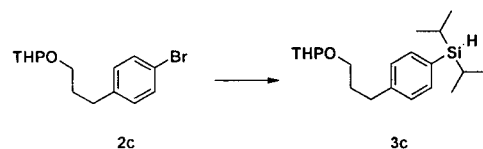
(RS)-Diisopropil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano



15

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,43 (2H), 7,22 (2H), 4,60 (1H), 3,98-3,87 (2H), 3,71-3,60 (2H), 3,42 (1H), 2,91 (2H), 1,79 (1H), 1,69 (1H), 1,63-1,43 (4H), 1,21 (2H), 1,05 (6H), 0,97 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropil-{4-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-fenil}-silano

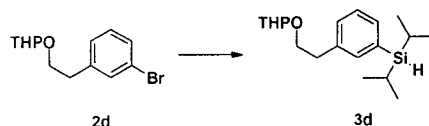


^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,42 (2H), 7,19 (2H), 4,59 (1H), 3,92 (1H), 3,87 (1H), 3,78 (1H), 3,50 (1H), 3,42 (1H), 2,71

20

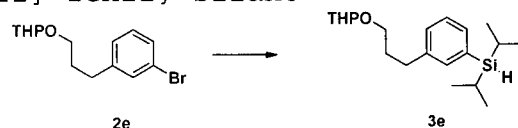
(2H), 1,94 (2H), 1,84 (1H), 1,72 (1H), 1,63-1,49 (4H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

(RS)-Diisopropil-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano



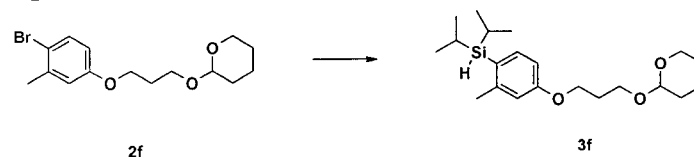
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,39 (1H), 7,34 (1H), 7,29-7,24 (2H), 4,60 (1H), 3,95 (1H), 3,92 (1H), 3,72 (1H), 3,62 (1H), 3,44 (1H), 2,91 (2H), 1,80 (1H), 1,68 (1H), 1,62-1,43 (4H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

10 (RS)-Diisopropil-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-fenil}-silano



^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,83 (2H), 7,26 (1H), 7,21 (1H), 4,58 (1H), 3,92 (1H), 3,88 (1H), 3,78 (1H), 3,50 (1H), 3,40 (1H), 2,70 (2H), 1,93 (2H), 1,85 (1H), 1,73 (1H), 1,64-1,59 (4H), 1,23 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

Di-iso-propil(2-metil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)fenil)silano



En un recipiente secado bajo llama se diluyó cloruro de isopropilmagnesio (2,0M en THF, 30,0 mmol, 15,0 ml) con THF

96X

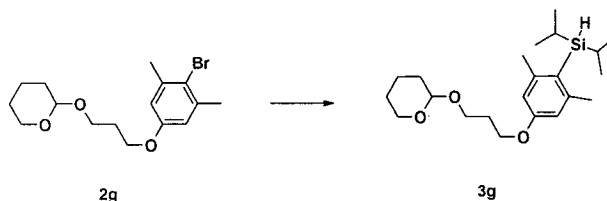
(150 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó N-butilitio (1,6M en hexano, 60,0 mmol, 37,5 ml). Después de agitar por 30 min a 0°C se agregó 2-(3-(4-bromo-3-metilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano (15,00 mmol, 4,939 g) en THF (12 ml) por goteo. Después de agitar por 2 h a 0°C se agregó clorodiisopropilsilano (90,0 mmol, 15,4 ml) por goteo. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante otras 2 h. Luego se vertió en solución diluida de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄), y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano/acetato de etilo 39:1) para dar di-iso-propil(2-metil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)fenil)silano(5,167g, 95%).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ = 0,95 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,07 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,18-1,28 (m, 2H, 2 x CH), 1,49-1,86 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2,07 (quint., 2H, CH₂), 2,40 (s, 3H, CH₃), 3,47-3,52 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,55-3,61 (m, 1H, O-CH₂), 3,80-3,88 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,89-3,95 (m, 1H, O-CH₂), 4,03 (t, 1H, Si-H), 4,05-4,10 (m, 2H, O-CH₂), 4,60 (m_c, 1H, O-CH-O [THP]), 6,70-6,75 (m, 2H, Ar-H), 7,32 (d, 1H, Ar-H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 11,4 (CH), 19,1 (CH₃), 19,3 (CH₃), 19,8 (CH₂ [THP]), 23,6 (CH₃), 25,6 (CH₂ [THP]), 29,9 (CH₂), 30,9 (CH₂ [THP]), 62,5 (O-CH₂ [THP]), 64,3 (O-CH₂), 64,6 (O-CH₂), 99,1 (O-CH-O [THP]), 110,9 (Ar-CH), 116,3 (Ar-

CH), 124,4 (Ar-C), 137,6 (Ar-CH), 146,0 (Ar-C), 160,1 (Ar-C).

(2,6-Dimetil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)fenil)di-iso-propilsilano



5

En un recipiente secado bajo llama se disolvió 2-(3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)propoxi)tetrahidro-2H-pirano (20,02 mmol, 6,873 g) en THF seco (150 ml) y se enfrió a -78°C (baño de acetona-hielo seco). Se agregó solución de n-Butyllitio (1,6M en hexano, 22,03 mmol, 13,8 ml) por goteo. Después de agitar por 1 h a -78°C se agregó iso- Pr_2SiHCl (22,03 mmol, 3,76 ml) por goteo. La mezcla de reacción se dejó subir la temperatura lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 40 h. Luego se vertió en solución diluida de

10

NaHCO₃ y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y solvents se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de

15

columna (pentano / acetato de etilo 19:1) para dar (2,6-dimetil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)fenil)di-iso-propilsilano como un aceite incoloro en 97% de rendimiento (7,342 g).

20

^1H -RMN (CDCl₃, 400MHz): δ = 0,92 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,14

(d, 6H, 2 x CH₃), 1,25-1,33 (m, 2H, 2 x CH), 1,49-1,86 (m, 6H, CH₂ [THP]), 2,06 (quint., 2H, CH₂), 2,41 (s, 6H, 2 x CH₃), 3,47-3,52 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,55-3,61 (m, 1H, O-CH₂), 3,83-3,87 (m, 1H, O-CH₂ [THP]), 3,88-3,94 (m, 1H, O-CH₂), 4,02-4,09 (m, 2H, O-CH₂), 4,11 (t, 1H, Si-H), 4,60 (m_c, 1H, O-CH-O [THP]), 6,56 (s, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 13,7 (CH), 19,8 (CH₂ [THP]), 19,9 (CH₃), 20,4 (CH₃), 24,9 (CH₃), 25,6 (CH₂ [THP]), 29,9 (CH₂), 30,9 (CH₂ [THP]), 62,5 (O-CH₂ [THP]), 64,3 (O-CH₂), 64,6 (O-CH₂), 99,1 (O-CH-O [THP]), 113,8 (Ar-CH), 124,4 (Ar-C), 146,3 (Ar-C), 159,6 (Ar-C).

Di-ter-butyl(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)silano



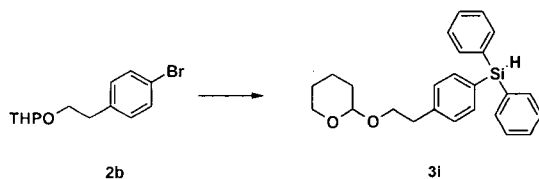
En un recipiente secado bajo llama se disolvió 2-(4-bromofenetoxy)tetrahydro-2H-pirano (8,81 mmol, 2,51 g) en THF seco (35 ml) y se enfrió a -78°C (baño de acetona hielo seco). Se agregó solución de n-Butillitio (1,6M en hexano, 1,0 eq, 8,81 mmol, 5,51 ml). Después de agitar por 1 h a -78°C se agregó (ter-Bu)₂SiHCl (3,4 eq, 30,0 mmol, 6,09 ml) por goteo. La mezcla de reacción se dejó subir la temperatura lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 48 h. Luego se vertió en solución diluida de NaHCO₃ y la fase or-

220

gánica se separó. La fase acuosa se extrajo con pentano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 39:1) para dar di-ter-butil(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil)fenil)silano como un sólido blanco en 74% de rendimiento (2,27 g).

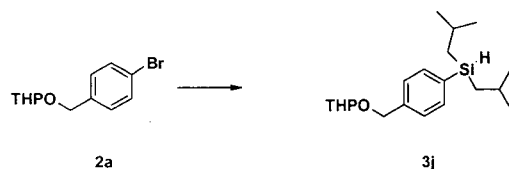
^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 1,40-1,84 (m, 6H, CH_2 [THP]), 2,91 (t, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4\text{Hz}$, CH_2), 3,37-3,43 (m, 1H, O-CH_2 [THP]), 3,61-3,67 (m, 2H, O-CH_2), 3,84 (s, 1H, Si-H), 3,91-3,97 (m, 1H, O-CH_2 [THP]), 4,59 (m_c , 1H, O-CH-O [THP]), 7,21 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1\text{Hz}$, Ar-H), 7,49 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1\text{Hz}$, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19,2 (Si-C), 19,5 (CH_2 [THP]), 25,6 (CH_2 [THP]), 29,1 (CH_3), 30,8 (CH_2 [THP]), 36,5 (CH_2), 62,1 (O-CH_2 [THP]), 68,2 (O-CH_2), 98,7 (O-CH-O [THP]), 128,4 (Ar-CH), 132,9 (Ar-C), 135,9 (Ar-CH), 140,0 (Ar-C). ^{29}Si -RMN (CDCl_3 , 79MHz): δ = 12,9 ($^1J_{\text{Si-H}} = 187\text{MHz}$). MS (ESI positive): 349,01 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-ESI-MS: 371,2372 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{NaO}_2\text{Si}$: 371,2377).

(RS)-Difenil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano



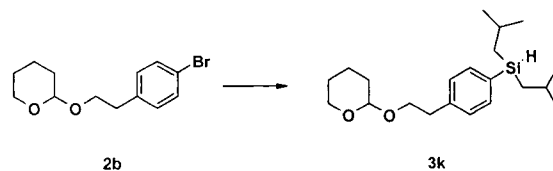
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,62 (4H), 7,55 (2H), 7,50-7,37 (6H), 7,31 (2H), 5,50 (1H), 4,64 (1H), 3,99 (1H), 3,77 (1H), 3,67 (1H), 3,49 (1H), 2,97 (2H), 1,90-1,48 (6H) ppm.

(RS)-Diisobutil-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-
5 fenil]-silano



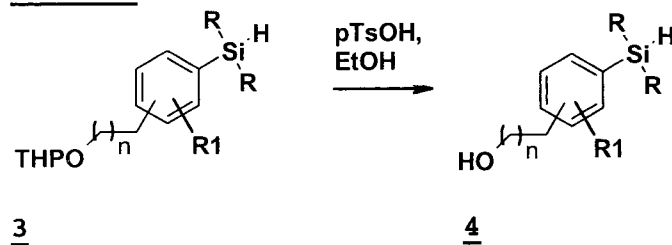
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,52 (2H), 7,35 (2H), 4,80 (1H), 4,73 (1H), 4,49 (1H), 4,38 (1H), 3,93 (1H), 3,56 (1H), 1,95-1,49 (8H), 0,94 (6H), 0,92 (6H), 0,82 (4H) ppm.

10 (RS)-Diisobutil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-
fenil}-silano

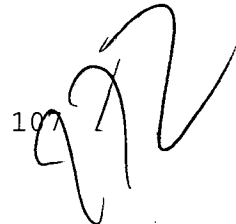


^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,45 (2H), 7,23 (2H), 4,60 (1H), 4,36 (1H), 3,95 (1H), 3,71 (1H), 3,63 (1H), 3,43 (1H), 2,91 (2H), 1,87-1,43 (8H), 0,93 (6H), 0,91 (6H), 0,81 (4H) ppm.

PARTE C

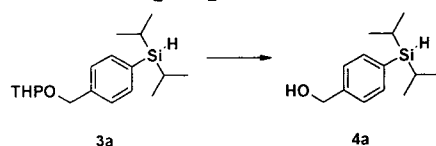


Método general

10 

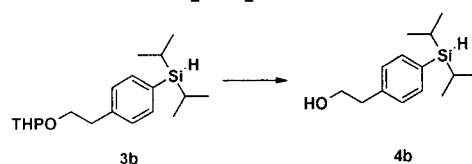
A una solución de 9,36 mmol de 3 en 120 ml de etanol se
agregaron 1,61 g de ácido p-toluensulfónico monohidratado y
la mezcla se agitó durante 2 horas a 23°C. La mezcla de re-
acción se agregó a una solución de bicarbonato de sodio se
5 extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combina-
dos se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de so-
dio. Después de la filtración y la eliminación del solvente
el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de
sílice para dar 70-93% de 4.

10 (4-Diisopropilsilanil-fenil)-metanol



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,51 (2H), 7,35 (2H), 4,70 (2H),
3,94 (1H), 1,64 (1H), 1,23 (2H), 1,06 (6H), 0,98 (6H) ppm.

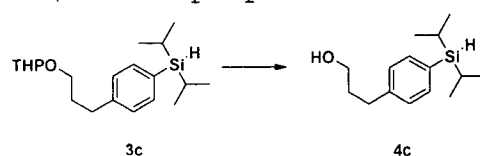
2-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-etanol



15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,46 (2H), 7,22 (2H), 3,93 (1H),
3,88 (2H), 2,87 (2H), 1,53 (1H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99
(6H) ppm.

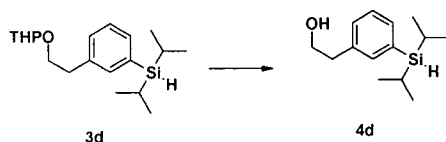
3-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-propan-1-ol



20

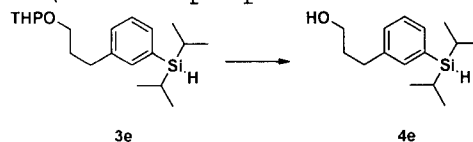
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,44 (2H), 7,19 (2H), 3,92 (1H), 3,69 (2H), 2,71 (2H), 1,91 (2H), 1,30 (1H), 1,21 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

2-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-etanol



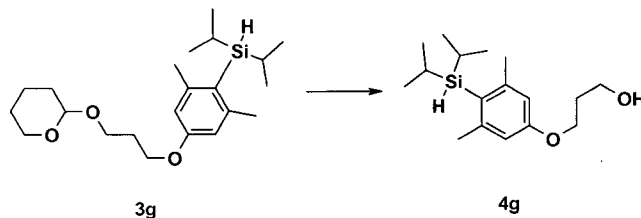
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,39 (1H), 7,37 (1H), 7,30 (1H), 7,24 (1H), 3,93 (1H), 3,87 (2H), 2,87 (2H), 1,39 (1H), 1,23 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

3-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-propan-1-ol



^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,33 (2H), 7,26 (1H), 7,21 (1H), 3,92 (1H), 3,69 (2H), 2,71 (2H), 1,90 (2H), 1,30 (1H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propan-1-ol

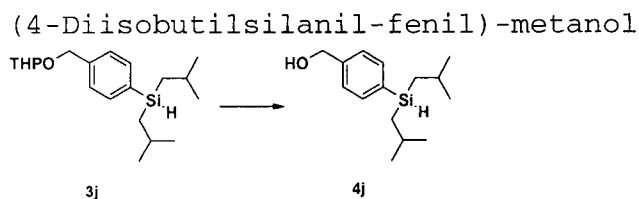


Se disolvió (2,6-Dimetil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propoxi)fenil)di-iso-propilsilano (5,00 mmol, 1,893 g) en etanol (60 ml). Se agregó P-toluensulfonato de piridinio (PPTS, 10 mol%, 0,50 mmol, 126 mg) y la solución resultante se agitó durante 3 h a 55°C. Luego la mezcla de reacción se

20

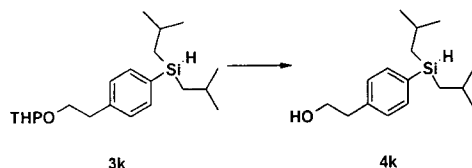
vertió en solución diluida de NaHCO_3 y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 4:1) para dar 3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propan-1-ol en 72% de rendimiento (1,062 g).

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0,91 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,14 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,19-1,33 (m, 2H, 2 x CH), 1,80 (br s, 1H, OH), 2,03 (quint., 2H, CH_2), 2,41 (s, 6H, 2 x CH_3), 3,86 (t, 2H, O- CH_2), 4,11 (t, 2H, O- CH_2), 4,12 (t, 1H, Si-H), 6,56 (s, 2H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 12,7 (CH), 19,9 (CH_3), 20,4 (CH_3), 25,0 (CH_3), 32,2 (CH_2), 60,9 (O- CH_2), 65,5 (O- CH_2), 113,7 (Ar-CH), 125,0 (Ar-C), 146,4 (Ar-C), 159,3 (Ar-C).



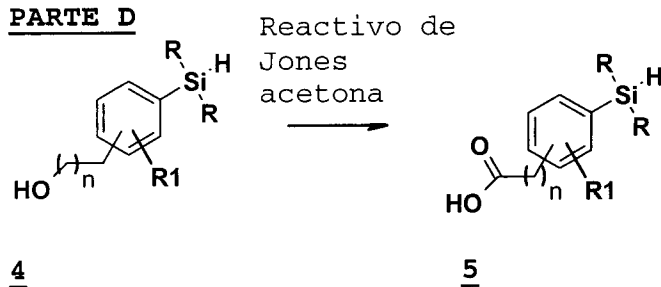
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,59 (2H), 7,39 (2H), 4,74 (2H), 4,43 (1H), 1,79 (2H), 1,68 (1H), 0,99 (6H), 0,97 (6H), 0,87 (4H) ppm.

2-(4-Diisobutylsilanil-fenil)-etanol

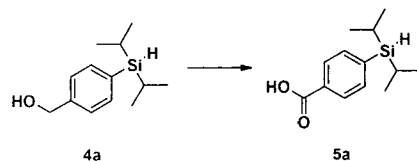


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,53$ (2H), $7,26$ (2H), $4,42$ (1H), $3,92$ (2H), $2,92$ (2H), $1,80$ (2H), $1,51$ (1H), $0,97$ (6H), $0,99$ (6H), $0,87$ (4H) ppm.

5

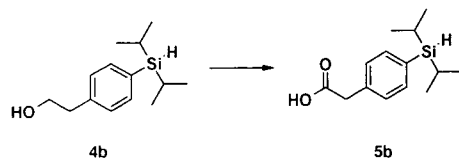
PARTE D**Método general**

A una solución de 2 mmol de 4 en 14 ml de acetona se
 10 agregó a 0°C 2,25 ml de Reactivo de Jones. Después de 15 minutos se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y eliminación del solvente el producto crudo se purificó por
 15 cromatografía sobre gel de sílice para dar 52-70% de 5.

Ácido 4-Diisopropilsilanil-benzoico

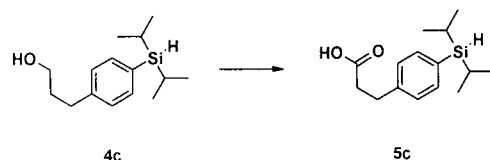
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,07$ (2H), $7,64$ (2H), $3,99$ (1H), $1,27$ (2H), $1,08$ (6H), $0,99$ (6H) ppm.

Ácido (4-Diisopropilsilanil-fenil)-acético



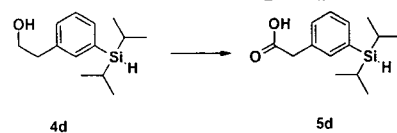
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,48 (2H), 7,28 (2H), 3,93 (1H), 3,65 (2H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

5 Ácido 3-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,45 (2H), 7,20 (2H), 3,93 (1H), 2,97 (2H), 2,70 (2H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

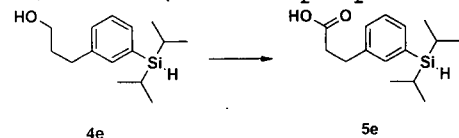
Ácido (3-Diisopropilsilanil-fenil)-acético



10

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,45-7,39 (2H), 7,34-7,30 (2H), 3,93 (1H), 3,65 (2H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm.

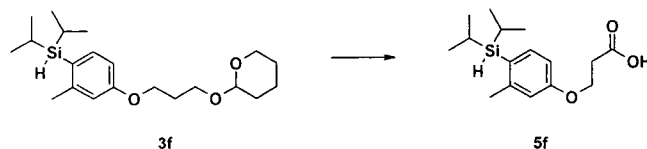
Ácido 3-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico



15

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,37 (1H), 7,35 (1H), 7,28 (1H), 7,22 (1H), 3,92 (1H), 2,96 (2H), 2,69 (2H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,98 (6H) ppm.

Ácido 3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3-metilfenoxi)propanoico

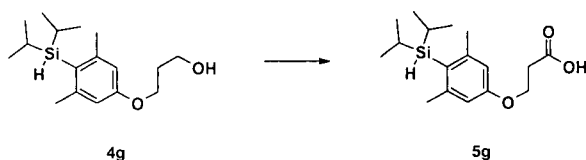


Se disolvió di-iso-propil(2-metil-4-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxy)propoxi)fenil)silano (5,00 mmol, 1,821 g) en etanol (60 ml). Se agregó ácido p-toluensulfónico (1,0 eq, 5,00 mmol, 861 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Luego se vertió en solución diluida de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron. El residuo se disolvió en acetona (30 ml) y se enfrió a 0°C (baño de hielo). Se agregó reactivo de Jones (8M, 6,0 eq., 30,0 mmol, 3,75 ml) lentamente por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0°C, luego se fraguó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo / ácido acético 90:9:1) para dar ácido 3-(4-(di-isopropilsilil)-3-metilfenoxi)propanoico como un sólido blanco en 61% de rendimiento (895 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ = 0,95 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,07 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,18-1,30 (m, 2H, 2 x CH), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,85 (t, 2H, CH₂), 4,04 (t, 1H, Si-H), 4,25 (t, 2H, O-

CH₂), 6,70-6,75 (m, 2H, Ar-H), 7,33 (d, 1H, Ar-H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 11,4 (CH), 19,0 (CH₃), 19,3 (CH₃), 23,6 (CH₃), 34,5 (CH₂), 62,8 (O-CH₂), 110,9 (Ar-CH), 116,3 (Ar-CH), 125,2 (Ar-C), 137,7 (Ar-CH), 146,2 (Ar-C), 159,4 (Ar-C), 177,1 (C=O).

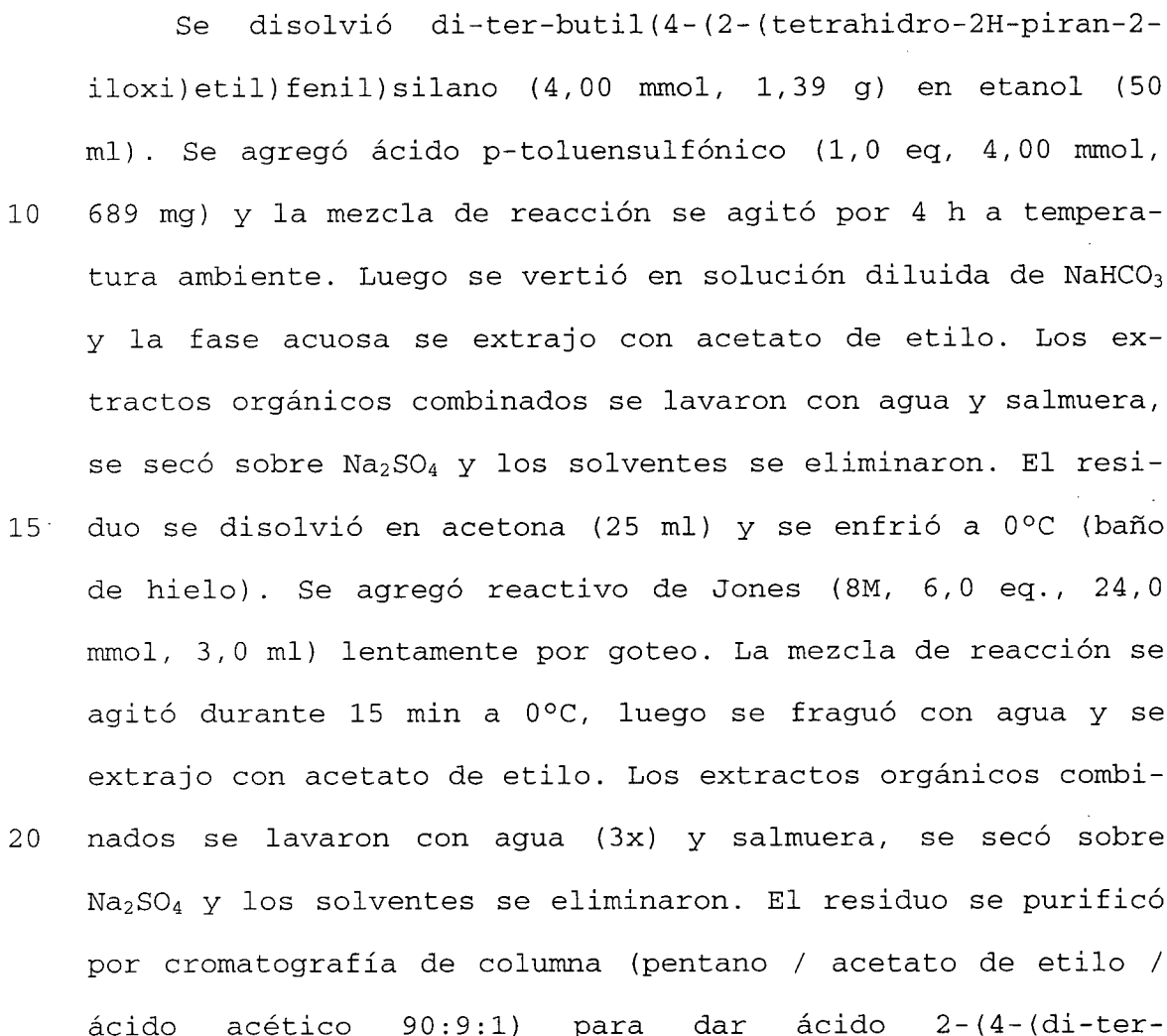
Ácido 3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanoico



Se disolvió 3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propan-1-ol (2,00 mmol, 589 mg) en acetona (12 ml) y se enfrió a 0°C (baño de hielo). Se agregó reactivo de Jones (8M, 6,0 eq., 12,0 mmol, 1,50 ml) lentamente por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0°C, luego se fraguó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano/acetato de etilo/ácido acético 90:9:1) para dar ácido 3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanoico como un sólido blanco en 72% de rendimiento (447 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ = 0,93 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,16 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,25-1,37 (m, 2H, 2 x CH), 2,43 (s, 6H, 2 x CH₃), 2,84 (t, 2H, CH₂), 4,14 (t, 1H, Si-H), 4,24 (t, 2H,

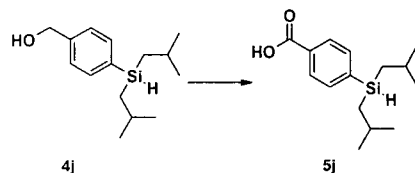
5 Ácido 2-(4-(Di-ter-butilsilil)fenil)acético



butilsilil)fenil)acético como un sólido blanco en 80% de rendimiento (894 mg).

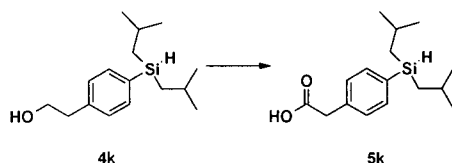
^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,04 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3,65 (s, 2H, CH_2), 3,85 (s, 1H, Si-H), 7,27 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 7,8Hz, Ar-H), 7,54 (d, $^3J_{\text{H-H}}$ = 8,1Hz, 2H, Ar-H), ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19,2 (Si-C), 29,1 (CH_3), 41,2 (CH_2), 128,6 (Ar-CH), 134,0 (Ar-C), 134,7 (Ar-C), 136,2 (Ar-CH), 177,7 (CO_2H). ^{29}Si -RMN (CDCl_3 , 79MHz): δ = 12,9 ($^1J_{\text{Si-H}}$ = 185MHz). MS (ESI negativo): 277,03 $[\text{M-H}]^-$. HR-ESI-MS: 233,1735 $[\text{M-H}]^- - \text{CO}_2$ (calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{Si}$: 233,1726).

Ácido 4-diisobutilsilanil-benzoico



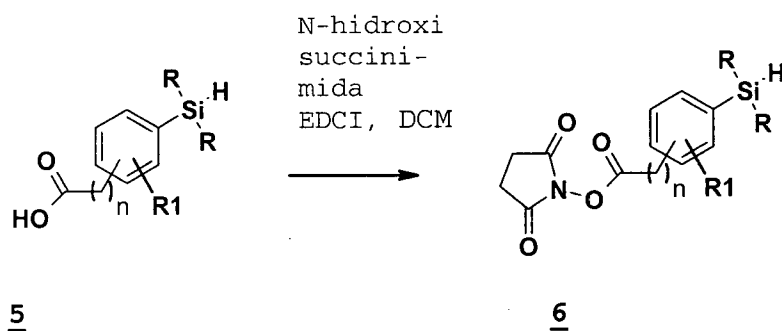
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8,07 (2H), 7,67 (2H), 4,43 (1H), 1,75 (2H), 0,94 (6H), 0,93 (6H), 0,86 (4H) ppm.

15 Ácido (4-diisobutilsilanil-fenil)-acético



^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,50 (2H), 7,27 (2H), 4,37 (1H), 3,65 (2H), 1,74 (2H), 0,94 (6H), 0,93 (6H), 0,82 (4H) ppm.

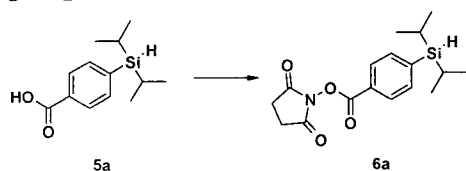
PARTE E



Método general

A una solución de 600 μmol de 5 en 6 ml de dicloro-
 5 metano se agregaron 76 mg de N-hidroxi-succinimida, 126 mg
 de clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida
 y la mezcla se agitó durante 16 horas a 23°C. Después de la
 adición de agua y extracción con dicloro-metano los extrac-
 tos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio.
 10 Después de la filtración y evaporación del solvente el pro-
 ducto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de síli-
 ce para dar 73-99% de 6.

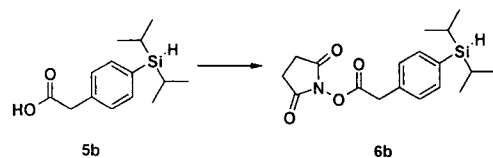
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-
 Diisopropilsilanil-benzoico



15

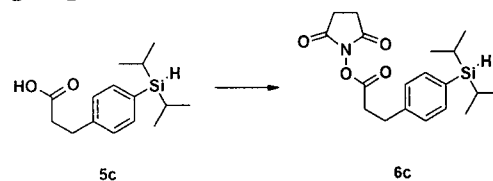
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8,09 (2H), 7,67 (2H), 3,99 (1H),
 2,91 (4H), 1,27 (2H), 1,07 (6H), 0,98 (6H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-
 Diisopropilsilanil-fenil)-acético



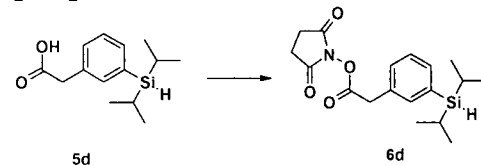
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,51$ (2H), $7,32$ (2H), $3,93$ (3H), $2,83$ (4H), $1,22$ (2H), $1,06$ (6H), $0,98$ (6H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico



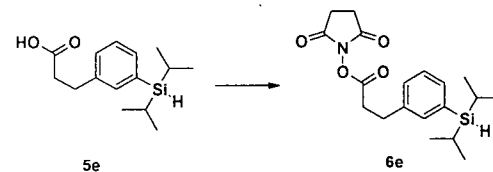
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46$ (2H), $7,21$ (2H), $3,92$ (1H), $3,06$ (2H), $2,93$ (2H), $2,85$ (4H), $1,21$ (2H), $1,06$ (6H), $0,98$ (6H) ppm.

10 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (3-Diisopropilsilanil-fenil)-acético



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,46$ (2H), $7,35$ (2H), $3,94$ (3H), $2,83$ (4H), $1,22$ (2H), $1,06$ (6H), $0,98$ (6H) ppm.

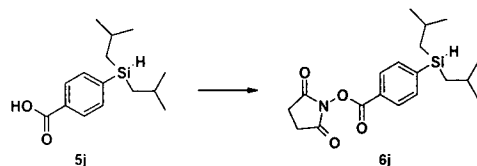
15 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,38$ (1H), $7,35$ (1H), $7,30$ (1H),

7,23 (1H), 3,92 (1H), 3,05 (2H), 2,92 (2H), 2,85 (4H), 1,22 (2H), 1,06 (6H), 0,98 (6H) ppm.

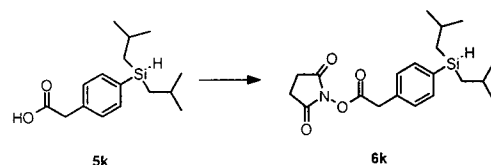
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-Diisobutylsilanil-benzoico



5

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 8,08 (2H), 7,69 (2H), 4,41 (1H), 2,91 (4H), 1,73 (2H), 0,93 (6H), 0,91 (6H), 0,86 (4H) ppm.

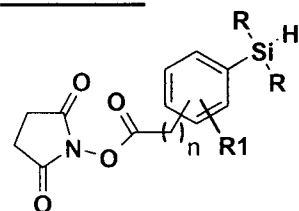
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-Diisobutylsilanil-fenil)-acético



10

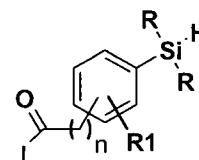
^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,53 (2H), 7,32 (2H), 4,38 (1H), 3,93 (2H), 2,83 (4H), 1,74 (2H), 0,93 (6H), 0,92 (6H), 0,82 (4H) ppm.

PARTE F1



Biomolécula,
DMF

Biomolécula-
NH



15

6

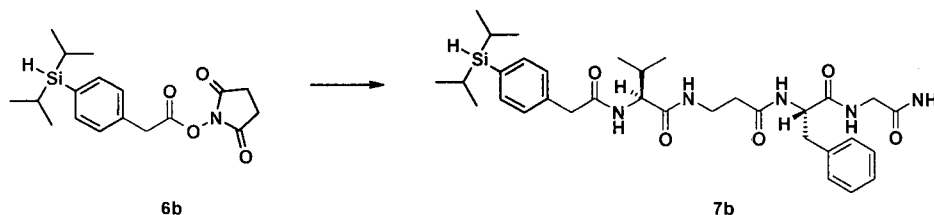
7

Método general

Se trató 0,05 mmol de péptido protegido unido a una biomolécula o a una resina suspendido en 2 ml de DMF con

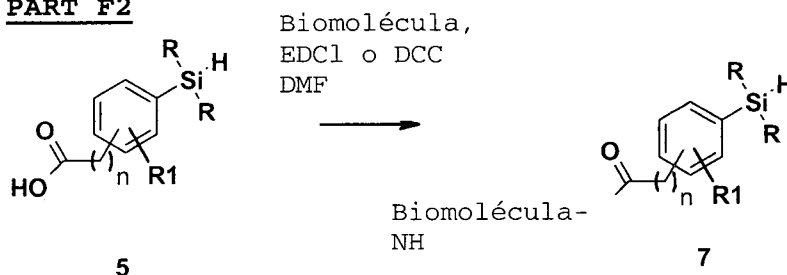
0,15 mmol de éster silano activo 6 por 12 h. La mezcla de reacción se filtró y en caso en que el producto está unido a una resina, la resina se lavó con DMF y diclorometano. Después del clivaje a partir de la resina con 1 ml de una mezcla de 85% de TFA, 5% de agua, 5% de fenol, y 5% de triisopropilsilano, el producto se precipitó con MTBE y se purificó por HPLC para dar 12% de **7**. Las mezclas de reacción con biomoléculas solubles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de columna.

10 4-(Diisopropilsilanil)-fenil)-acetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 624,27

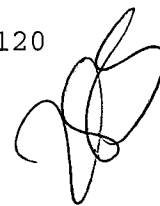
PART F2



15

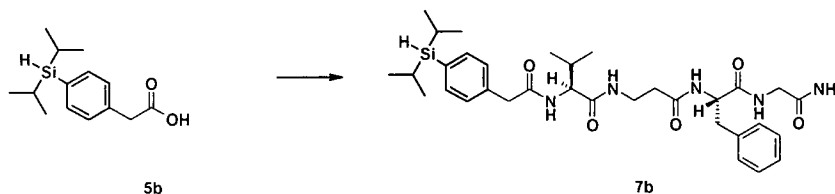
Método general

Se trató 0,05 mmol de péptido protegido unido a una biomolécula o a una resina suspendido en 2 ml de DMF con 0,15 mmol de silano ácido 5, 57 mg (0,15 mmol) HBTU, 23 mg



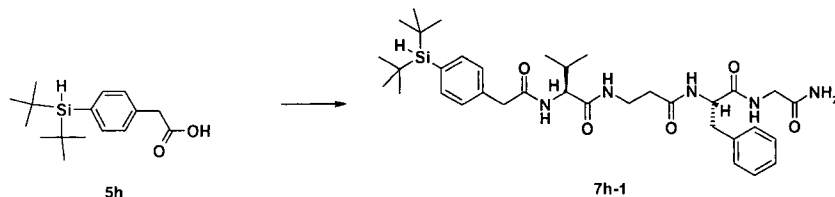
(0,15 mmol) HOBT y 26 μ l (0,15 mmol) diisopropiletilamina por 12 h. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DMF y diclorometano. Después del clivaje a partir de la resina con 1 ml de una mezcla de 85% de TFA, 5% de agua, 5% de fenol, y 5% de triisopropilsilano, el producto se precipitó con MTBE y se purificó por HPLC para dar 6-61% de 7.

4-(Diisopropilsilanil)-fenil)-acetil-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂



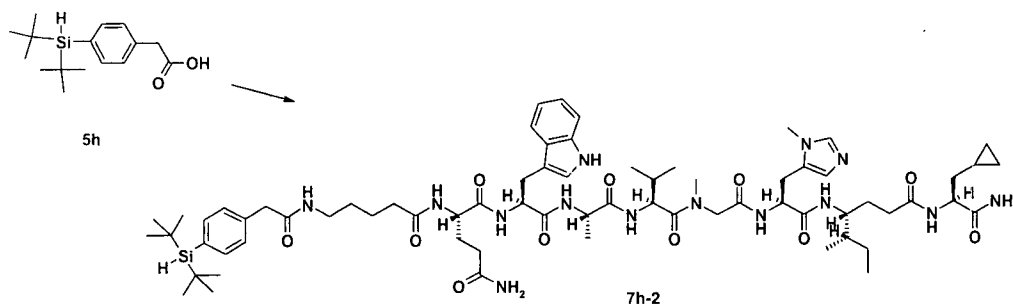
10 MS (ES⁺): 624,27

4-(Di-ter-butilsilanil)-fenilacetil-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂



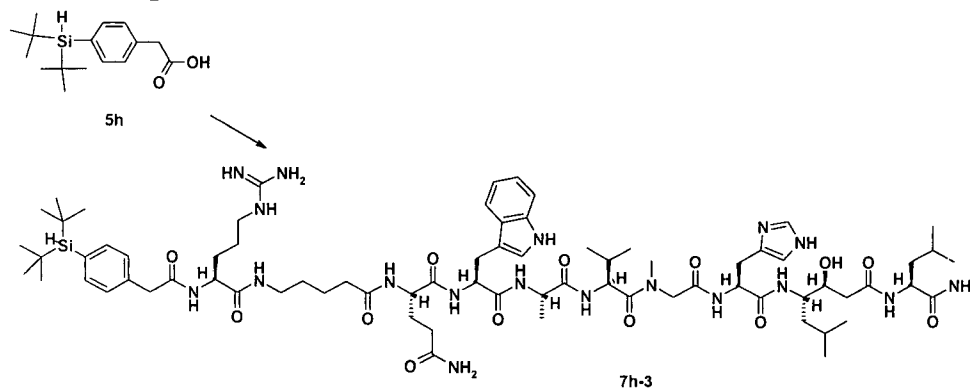
MS (ES⁺): 652,00

15 4-(Di-ter-Butilsilanil)-fenilacetil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-metilheptanoil]-Cpa-NH₂



MS (ES⁺): 1335, 89

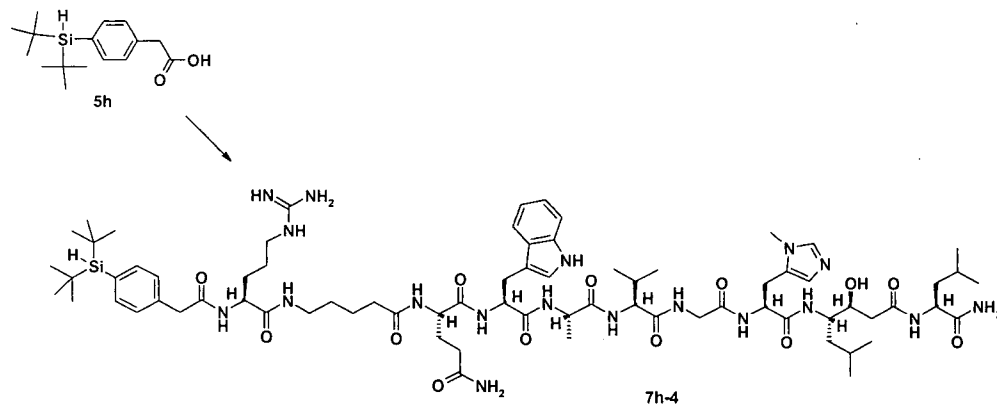
4-(Di-ter-butylsilanil)-fenilacetil-Arg-Ava-Gln-Trp-
Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂



5

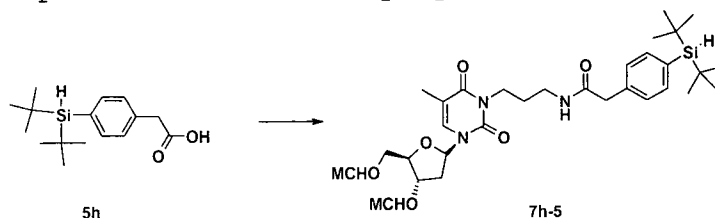
MS (ES⁺): 1495, 94

4-(Di-ter-butylsilanil)-fenilacetil-Arg-Ava-Gln-Trp-
Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂



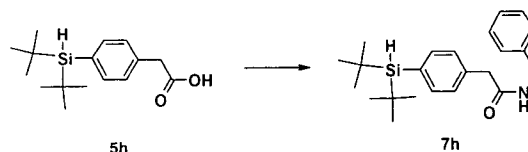
10 MS (ES⁺): 1495, 94

2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)-N-(3-(3-(4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)propil)acetamida



5 ^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,57 (2H), 7,50 (1H), 7,33 (2H), 6,68 (1H), 6,25 (1H), 4,52 (1H), 3,88 (3H), 3,60 (2H), 3,48 (2H), 3,18 (3H), 3,17 (3H), 3,13 (1H), 2,27 (1H), 2,09 (1H), 1,89 (3H), 1,81-1,42 (20 H), 1,06 (18H) ppm.

N-bencil-2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetamida



10

Se disolvió ácido (di-ter-butilsilil)fenil)acético (0,800 mmol, 223 mg), en diclorometano seco (8,0 ml). Se agregaron bencilamina (1,3 eq, 1,04 mmol, 0,11 ml) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,4 eq, 1,12 mmol, 215 mg). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se fraguó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 4:1) para dar 194 mg de N-bencil-2-(4-(di-ter-

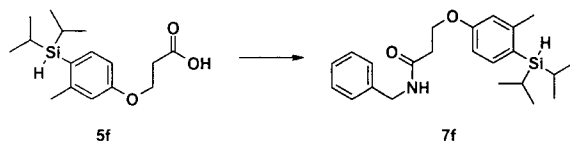
15

20

butilsilil)fenil)acetamida (66%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ 1,03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3,63 (s, 2H, CH_2), 3,85 (s, 1H, Si-H), 4,43 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5,8\text{Hz}$, N- CH_2), 5,66 (br s, 1H, NH), 7,15 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,8\text{Hz}$, Ar-H), 7,22-7,30 (m, 5H, Ar-H), 7,55 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,8\text{Hz}$, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 19,1 (Si-C), 29,0 (CH_3), 43,8 (CH_2), 44,1 (CH_2), 127,5 (Ar-CH), 127,6 (Ar-CH), 128,7 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 134,8 (Ar-C), 135,6 (Ar-C), 136,6 (Ar-CH), 138,2 (Ar-C), 170,9 (CONH). ^{29}Si -RMN (CDCl_3 , 79MHz): δ = 12,9 ($^1\text{J}_{\text{Si-H}} = 186\text{MHz}$). MS (ESI positivo): 368,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-EI-MS: 367,2325 $[\text{M}]^+$ (calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: 367,2331).

N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3-metilfenoxi)propanamida



15

Se disolvió ácido 3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3-metilfenoxi)propanoico (0,80 mol, 236 mg) en diclorometano seco (8 ml). Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,4 eq, 1,12 mmol, 215 mg) y bencilamina (1,3 eq, 1,04 mmol, 0,11 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se fraguó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua

20

y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 3:2) para dar 245 mg de N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3-metilfenoxi)propanamida

5 (80%) como un sólido blanco.

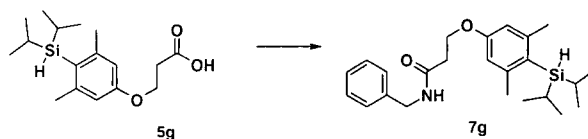
^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0,96 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,07 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,18-1,30 (m, 2H, 2 x CH), 2,40 (s, 3H, CH_3), 2,70 (t, 2H, CH_2), 4,04 (t, 1H, Si-H), 4,29 (t, 2H, O- CH_2), 4,49 (d, 2H, N- CH_2), 6,20 (br s, 1H, NH), 6,67-6,71

10 (m, 2H, Ar-H), 7,25-7,35 (m, 6H, Ar-H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 11,8 (CH), 19,5 (CH_3), 19,7 (CH_3), 24,0 (CH_3), 37,4 (CH_2), 44,2 (N- CH_2), 64,4 (O- CH_2), 111,3 (Ar-CH), 116,8 (Ar-CH), 125,8 (Ar-C), 128,1 (Ar-CH), 128,3 (Ar-CH), 129,3 (Ar-CH), 138,1 (Ar-CH), 138,7 (Ar-C),

15 146,7 (Ar-C), 159,7 (Ar-C), 171,1 (C=O).

N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanamida



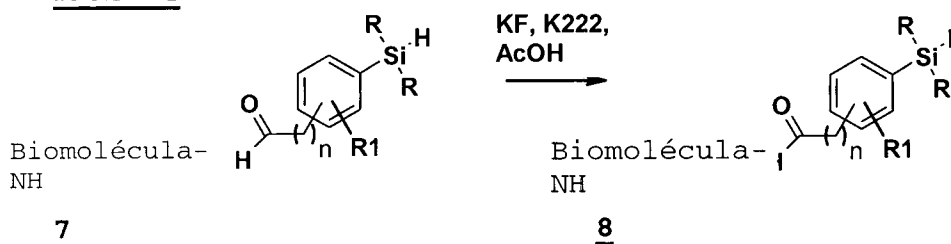
Se disolvió ácido 3-(4-(Di-iso-propilsilil)-3,5-

20 dimetilfenoxi)propanoico (0,80 mol, 247 mg) en diclorometano seco (8 ml). Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,4 eq, 1,12 mmol, 215 mg) y bencilamina (1,3 eq, 1,04 mmol, 0,11 ml). La mez-

cla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se fraguó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano/acetato de etilo 2:1) para dar 212 mg de N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanamida (67%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0,91 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,14 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,23-1,33 (m, 2H, 2 x CH), 2,40 (s, 6H, 2 x CH_3), 2,69 (t, 2H, CH_2), 4,11 (t, 1H, Si-H), 4,27 (t, 2H, O- CH_2), 4,48 (d, 2H, N- CH_2), 6,21 (br s, 1H, NH), 6,52 (s, 2H, Ar-H), 7,25-7,35 (m, 5H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 12,7 (CH), 19,9 (CH_3), 20,4 (CH_3), 25,0 (CH_3), 37,0 (CH_2), 43,8 (N- CH_2), 63,8 (O- CH_2), 113,8 (Ar-CH), 125,5 (Ar-C), 127,6 (Ar-CH), 127,8 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 138,3 (Ar-C), 146,5 (Ar-C), 158,7 (Ar-C), 170,7 (C=O).

PARTE G



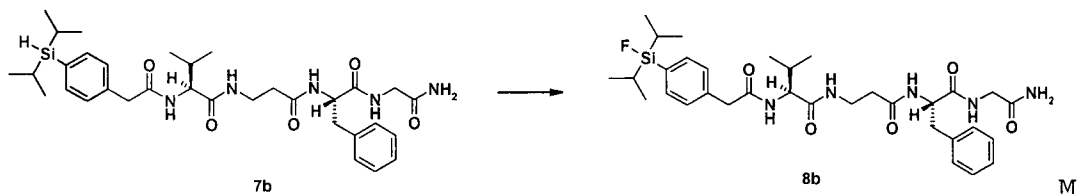
Método general

Se disolvieron 2 mg (3,21 μM) de silano 7 en 320 μl de THF y se trató con 0,19 mg (3,21 μM) de KF, 1,21 mg (3,21

gal

μM) de K222, 0,44 mg (3,21 μM) de K_2CO_3 y 0,55 μl de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a $50^\circ\text{--}70^\circ\text{C}$ durante 30 - 60 min y seguido por HPLC para dar 50-90% de conversión a 8.

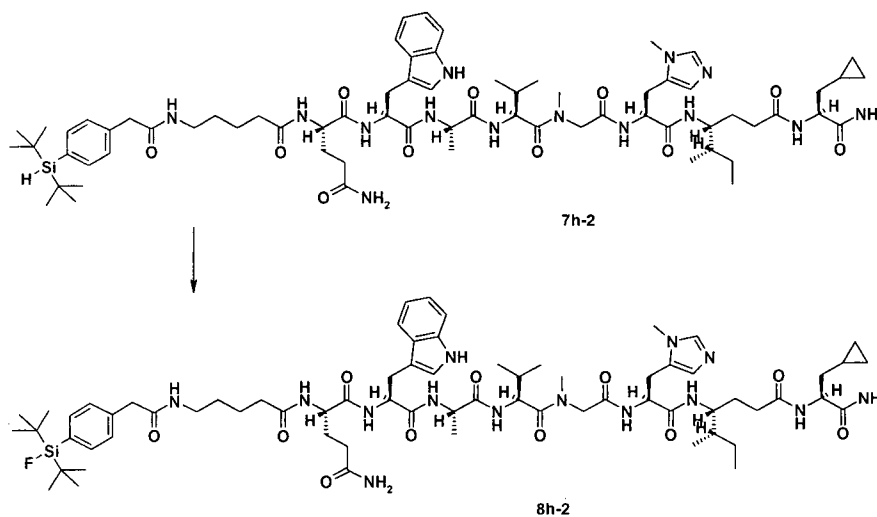
5 - Val- β Ala-Phe-Gly-amida de ácido [4-(fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-acético



M

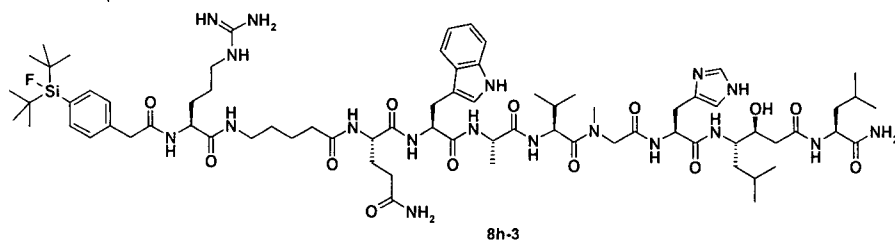
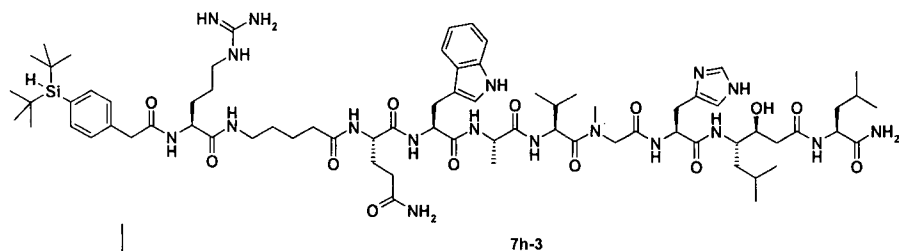
S (ES+): 642,12

4-(Fluordi-ter-butilsilil)-fenilacetil-Ava-Gln-Trp-Ala-
10 Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-metilheptanoil]-Cpa-
NH₂



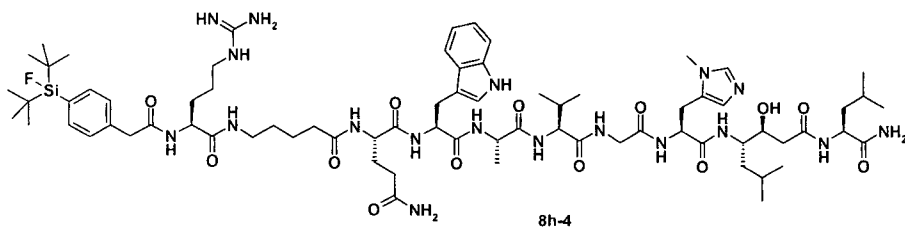
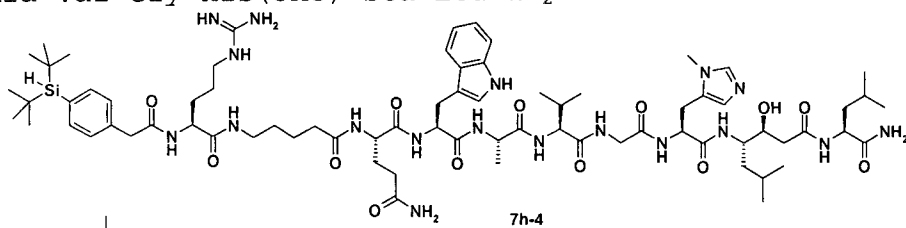
MS (ES+): 1353,78

4-(Fluor-di-ter-butilsilanil)-fenilacetil-Arg-Ava-Gln-
15 Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂



MS (ES⁺): 1513,92

4-(Fluor-di-ter-butilsilanil)-fenilacetil-Arg-Ava-Gln-
Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

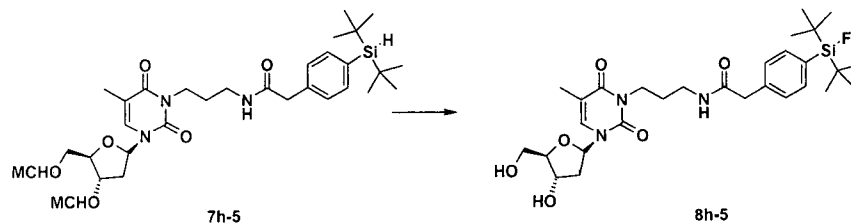


5

MS (ES⁺): 1513,92

2-[4-(Di-ter-butyl-fluoro-silanil)-fenil]-N-{3-[(R)-3-
((4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidro-furan-2-il)-5-
metil-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-propil}-
acetamida

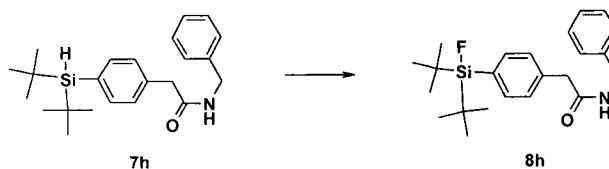
10



^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,58 (3H), 7,34 (2H), 6,67 (1H), 6,21 (1H), 4,35 (1H), 3,84 (3H), 3,69 (2H), 3,47 (2H), 3,31 (1H), 3,10 (3H), 2,15 (4H), 1,84 (3H), 1,70 (2H), 1,04 (18H) 5 ppm.

^{19}F -RMN (CDCl_3): δ = -187,27

N-Bencil-2-(4-(di-ter-butylfluorosilil)fenil)acetamida

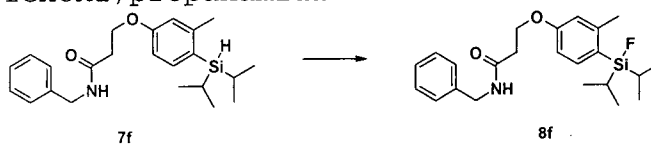


Se disolvió N-Bencil-2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetamida (0,300 mmol, 110 mg) en THF seco (3,0 ml). Se agregaron ácido acético (3,0 eq, 0,900 mmol, 52 μl), Krypto-fix[®] 2,2,2 (1,5 eq, 0,450 mmol, 169 mg) y luego fluoruro de potasio secado por aspersion (1,5 eq, 0,450 mmol, 26,1 mg) were added. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 4 h. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía de columna (diclorometano / metanol 99:1) para dar 113 mg de N-bencil-2-(4-(di-ter-butylfluorosilil)fenil)acetamida (98%) como un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,05 (d, 18H, $^4J_{\text{H-F}}$ = 1,0Hz, Si(tBu)₂), 3,63 (s, 2H, CH₂), 4,43 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}}$ = 5,6Hz, N-

CH₂), 5,64 (br s, 1H, NH), 7,16 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8,1Hz, Ar-H),
 7,24-7,31 (m, 5H, Ar-H), 7,59 (d, 2H, ³J_{H-H} = 7,8Hz, Ar-H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 20,4 (d, ²J_{C-F} = 12,4Hz, Si-C),
 27,5 (CH₃), 43,8 (CH₂), 44,1 (CH₂), 127,6 (Ar-CH), 127,6 (Ar-
 5 CH), 128,8 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 132,9 (d, ²J_{C-F} = 13,9Hz,
 Ar-C), 134,8 (Ar-CH), 136,4 (Ar-C), 138,2 (Ar-C), 170,7 (CO-
 NH). ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376MHz): δ = -188,8. ²⁹Si-RMN (CDCl₃,
 79MHz): δ 13,9 (¹J_{Si-F} = 298MHz). MS (ESI positive): 386,2
 10 [M+H]. HR-EI-MS: 385,2228 [M]⁺ (calculado para C₂₃H₃₂FNOSi:
 385,2237).

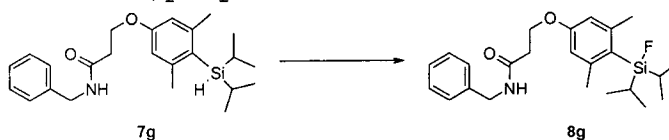
N-bencil-3-(4-(fluorodi-iso-propilsilil)-3-
 metilfenoxi)propanamida



Se disolvió N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3-
 15 metilfenoxi)propanamida (0,300 mmol, 115 mg) en THF seco
 (3,0 ml). Se agregaron ácido acético (3,0 eq, 0,900 mmol, 52
 μl), Kryptofix[®] 2,2,2 (1,5 eq, 0,450 mmol, 169 mg) y luego
 fluoruro de potasio secado por aspersion (1,5 eq, 0,450
 mmol, 26,1 mg). La mezcla de reacción se calentó bajo refluo-
 20 jo por 4 h. Los solventes se eliminaron y el residuo se pu-
 rificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de
 etilo 3:2) para dar 56,1 mg de N-bencil-3-(4-(fluorodi-iso-
 propilsilil)-3-metilfenoxi)propanamida (47%) como un sólido
 blanco.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0,98 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,09 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,22-1,33 (m, 2H, 2 x CH), 2,40 (d, 3H, CH_3), 2,70 (t, 2H, CH_2), 4,30 (t, 2H, O- CH_2), 4,49 (d, 2H, N- CH_2), 6,14 (br s, 1H, NH), 6,70-6,73 (m, 2H, Ar-H), 7,27-7,38 (m, 6H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 13,3 (d, CH), 17,0 (CH_3), 17,2 (d, CH_3), 23,3 (d, CH_3), 37,0 (CH_2), 43,8 (N- CH_2), 64,0 (O- CH_2), 110,9 (Ar-CH), 116,7 (Ar-CH), 123,0 (d, Ar-C), 127,7 (Ar-CH), 127,8 (Ar-CH), 128,9 (Ar-CH), 138,4 (d, Ar-CH), 138,3 (Ar-C), 145,9 (Ar-C), 159,8 (Ar-C), 170,5 (C=O). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 376MHz): δ = -183,6.

N-bencil-3-(4-(fluorodi-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanamida



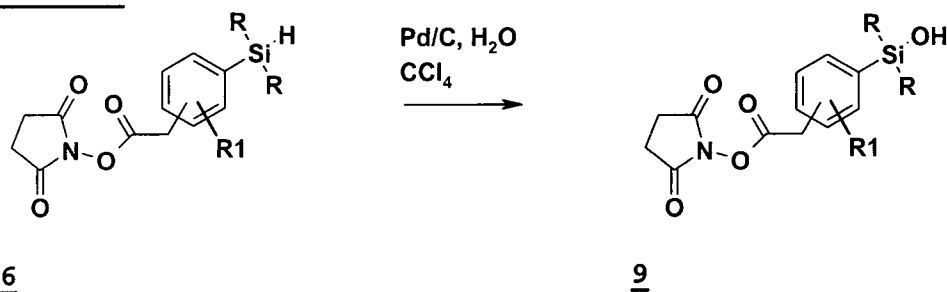
Se disolvió N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanamida (0,20 mmol, 79,5 mg) en THF seco (2,0 ml). Se agregaron ácido acético (5,0 eq, 1,00 mmol, 57 μl), Kryptofix[®] 2,2,2 (2,5 eq, 0,50 mmol, 188 mg) y luego fluoruro de potasio secado por aspersion (2,5 eq, 0,50 mmol, 29,1 mg). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 16 h. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 2:1) para dar 67,5 mg de N-bencil-3-(4-(fluorodi-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi) propanamida (81%) como un sólido blanco.

2010

^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 0,96 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,15 (d, 6H, 2 x CH_3), 1,23-1,35 (m, 2H, 2 x CH), 2,38 (d, 3H, CH_3), 2,69 (t, 2H, CH_2), 4,28 (t, 2H, O- CH_2), 4,49 (d, 2H, N- CH_2), 6,16 (br s, 1H, NH), 6,52 (s, 2H, Ar-H), 7,27-7,34 (m, 5H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 15,2 (d, CH), 17,5 (d, CH_3), 17,8 (CH_3), 24,1 (d, CH_3), 37,0 (CH_2), 43,8 (N- CH_2), 63,8 (O- CH_2), 114,3 (Ar-CH), 123,7 (d, Ar-C), 127,6 (Ar-CH), 127,8 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 138,3 (Ar-C), 146,4 (Ar-C), 159,2 (Ar-C), 170,6 (C=O). ^{19}F -RMN (CDCl_3 , 376MHz): δ -176,9.

EJEMPLO II

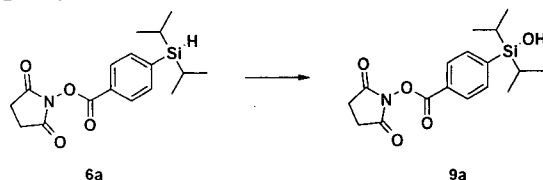
PARTE A



Método general

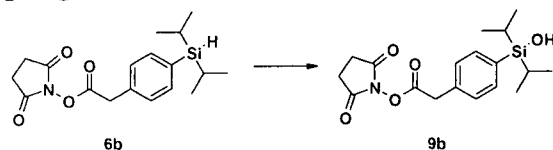
A una solución de 399 μmol de 6 en 1,68 ml de tetraclorometano se agregó 7,27 mg de paladio (10% sobre carbón) y la mezcla se agitó por 16 horas a 23°C. Se agregaron 72 μl de agua y se continuó agitando durante otras 75 horas a 23°C. Se agregó sulfato de sodio y después de la filtración el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 64-84% de 9.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxidiisopropil-silanil)-benzoico



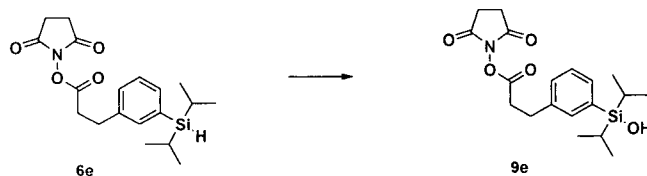
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 8,11$ (2H), 7,71 (2H), 2,92 (4H),
5 1,87 (1H), 1,24 (2H), 1,05 (6H), 0,96 (6H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxidiisopropil-silanil)-fenil]-acético



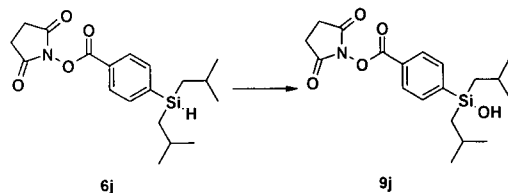
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,55$ (2H), 7,35 (2H), 3,94 (2H),
10 2,83 (4H), 1,80 (1H), 1,21 (2H), 1,05 (6H), 0,97 (6H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-[3-(Hidroxidiisopropil-silanil)-fenil]-propiónico



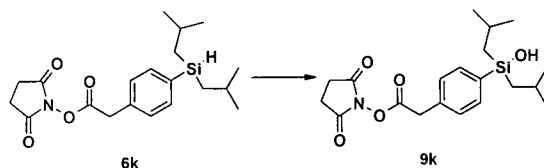
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 7,45$ (1H), 7,41 (1H), 7,31 (1H),
15 7,25 (1H), 3,09 (2H), 2,93 (2H), 2,84 (4H), 1,21 (2H), 1,06
(6H), 0,98 (6H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxidiisobutil-silanil)-benzoico



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 8,11 (2H), 7,73 (2H), 2,91 (4H), 1,79 (2H), 1,60 (1H), 0,92 (6H), 0,89 (6H), 0,86 (4H) ppm.

- 5 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxidiisobutil-silanil)-fenil]-acético



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,57 (2H), 7,34 (2H), 3,94 (2H), 2,83 (4H), 1,82 (2H), 0,93 (6H), 0,91 (6H), 0,84 (4H) ppm.

- 10 ácido 2-(4-(Di-ter-butyl(hidroxi)silil)fenil)acético



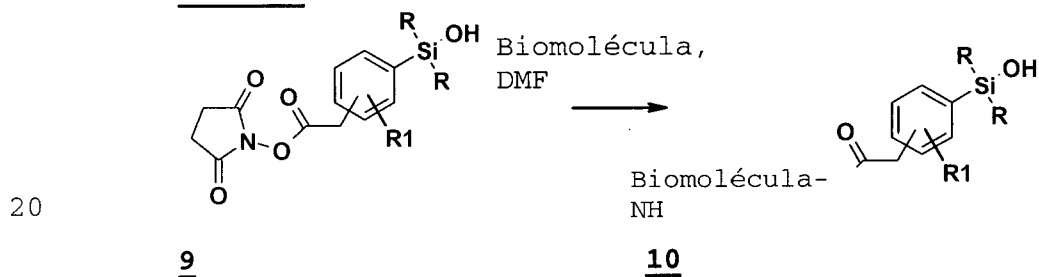
- Se disolvió di-ter-butyl(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxy)etil)fenil)silanol (1,00 mmol, 365 mg) en etanol (12 ml). Se agregó ácido p-toluensulfónico (1,0 eq, 1,00 mmol, 172,2 mg) y la mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Luego se vertió en solución diluida de NaHCO_3 y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se
- 20 disolvió en acetona (6 ml) y se enfrió a 0°C (baño de hie-

rad

lo). Se agregó reactivo de Jones (8M, 6,0 eq, 6,00 mmol, 0,75 ml) lentamente por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0°C, luego se fraguó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo / ácido acético 85:14:1) para dar ácido 2-(4-(di-terbutil(hidroxil)silil)fenil)acético como un sólido blanco en 77% de rendimiento (227 mg).

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz): δ = 1,03 (s, 18H, Si(tBu)₂), 3,66 (s, 2H, CH₂), 7,29 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8,1Hz, Ar-H), 7,61 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8,1Hz, Ar-H), ¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 20,5 (Si-C), 28,1 (CH₃), 41,1 (CH₂), 128,5 (Ar-CH), 134,2 (Ar-C), 134,9 (Ar-CH), 135,0 (Ar-C), 177,0 (CO₂H), ²⁹Si-RMN (CDCl₃, 79MHz): δ = 4,0. MS (ESI positive): 294,97 [M+H]⁺. MS (ESI negativo): 293,02 [M-H]⁻. HR-ESI-MS: 249,1679 [M-H]⁻ -CO₂ (calculado para C₁₅H₂₅OSi: 249,1680).

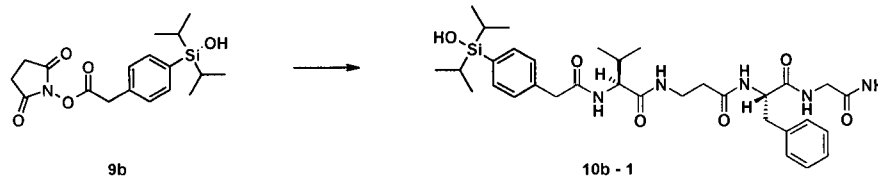
PARTE B



Método general

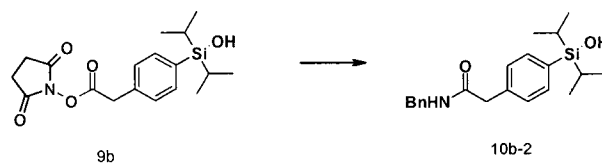
Se trató 0,05 mmol de péptido protegido unido a una biomolécula o a una resina suspendido en 2 ml de DMF con 0,15 mmol de éster activo de silanol 9 por 12 h. La mezcla de reacción se filtró y en caso del producto unido a resina, la resina se lavó con DMF y diclorometano. Después del clivaje a partir de la resina con 1 ml de una mezcla de 85% de TFA, 5% de agua, 5% de fenol, y 5% de triisopropilsilano, el producto se precipitó con MTBE y se purificó por HPLC para dar 12-45% de 10. Las mezclas de reacción con biomoléculas solubles se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía de columna para dar 68-80% de 10.

4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenilacetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 640,29

N-Bencil-2-[4-(hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-acetamida

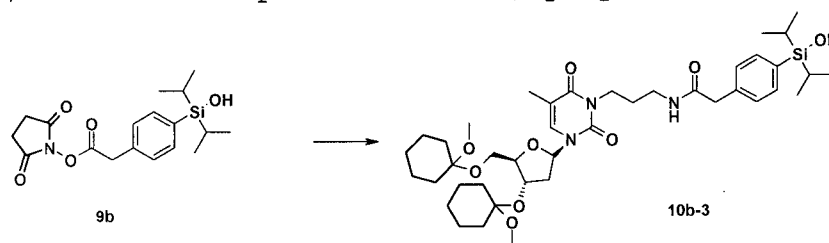


¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,55 (d, ³J=8,0, 2H, arilo), 7,30 - 7,24 (m, 5H, arilo), 7,16 (d, ³J=8,0, 2H, arilo), 5,66 (bs, 1H, NH), 4,43 (d, ³J=5,8, 2H, CH₂-N), 3,63

301

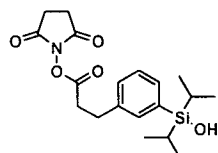
(s, 2H, CH₂), 1,21 (sept, ³J=7,3 Hz, 2H, Si-CH), 1,05 (d, ³J=7,3 Hz, CH₃-Si, 6H), 0,97 (d, ³J=7,3 Hz, CH₃-Si, 6H) ppm, ¹³C-RMN (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170,7, 138,0, 135,8, 134,8, 134,6, 128,7, 128,65, 127,4, 43,9, 43,6, 17,2, 16,9, 12,4. ²⁹Si-RMN (79,4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,41. IR (KBr) = 3280, 2943, 2863, 1648, 1556. MS (ESI+): m/z (%) = 356 (M+1, 80%), 151 (34%), 126 (100%), 101 (58%). HRMS calcd for C₂₁H₂₉O₂NSi) 355,1967, found 355,1973.

2-[4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-N-(3-{(R)-3-
10 [(4S,5R)-4-(1-metoxi-ciclohexiloxi)-5-(1-metoxi-ciclohexiloximetil)-tetrahydro-furan-2-il]-5-metil-2,6 di-oxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il}-propil)-acetamida

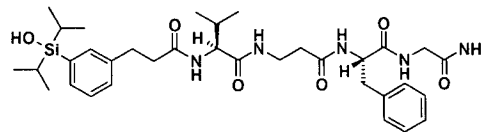


¹H-RMN (400 MHz, MeOD): δ = 7,62 (1H), 7,40 (2H), 7,29
15 (2H), 6,26 (1H), 4,54 (1H), 4,13 (1H), 3,90 (2H), 3,61 (2H), 3,50 (2H), 3,18 (6H), 3,16 (1H), 2,30 (1H), 2,19 (1H), 1,90 (3H), 1,80-1,34 (20H), 1,14 (2H), 1,00 (6H), 0,92 (6H) ppm.

3-(Hidroxi-diisopropil-silanil)- fenilpropionil-Val-
βAla-Phe-Gly-NH₂



9e

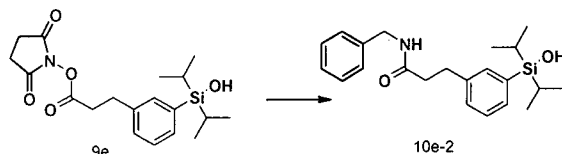


10e-1

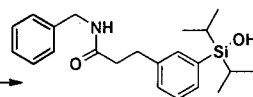
MS

(ES+): 654,11

N-Bencil-3-[3-(hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-
propionamida



9e



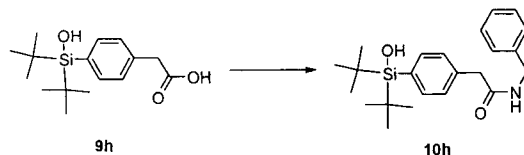
10e-2

5

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,45 (m, 2H, arilo), 7,40 - 7,26 (m, 5H, arilo), 7,22 (m, 2H, arilo), 5,62 (bs, 1H, NH), 4,44 (d, $^3J=5,6$ Hz, 2H, CH_2N), 3,06 (t, $^3J=8$ Hz, 2H, CH_2), 2,57 (t, $^3J=8$ Hz, 2H, CH_2), 1,33-1,21 (m, 2H, Si-CH), 1,09 (d, $^3J=7,4$ Hz, 6H, CH_3), 1,00 (d, $^3J=7,1$ Hz, 6H, CH_3) ppm. ^{13}C -RMN (100,6 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171,9, 139,8, 135,8, 134,0, 132,0, 129,5, 128,7, 127,8, 127,5, 43,6, 38,6, 31,8, 17,2, 16,9, 12,4. ^{29}Si -RMN (79,4 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7,31. IR (KBr) = 3327, 2941, 2860, 1653, 1564, 1458. MS (ESI+): m/z (%) = 369 (M^+ , 4%), 326 (84%), 107 (100%), 91 (90%). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{NSi}$ 369,2124, encontrado 369,2100.

15

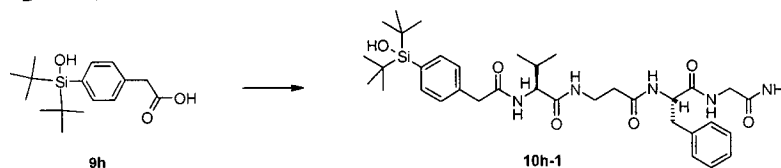
N-bencil-2-(4-(di-ter-
butil(hidroxi)silil)fenil)acetamida



Se disolvió ácido 2-(4-(Di-ter-butyl(hidroxi)silil)fenil)acético (0,20 mol, 58,9 mg), en diclorometano seco (3 ml). Se agregaron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,4 eq, 0,28 mmol, 53,7 mg) y bencilamina (1,3 eq, 0,26 mmol, 28,4 μ l). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se fraguó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se eliminaron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 3:2) para dar 55,8mg de N-bencil-2-(4-(di-ter-butyl(hidroxi)silil)fenil)acetamida (76%) como un sólido blanco.

15 ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 3,63 (s, 2H, CH_2), 4,42 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6\text{Hz}$, N- CH_2), 5,65 (br s, 1H, NH), 7,14 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1\text{Hz}$, Ar-H), 7,21-7,30 (m, 5H, Ar-H), 7,63 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8,1\text{Hz}$, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20,5 (Si-C), 28,1 (CH_3), 43,8 (CH_2), 44,0 (CH_2), 127,5 (Ar-CH), 127,6 (Ar-CH), 128,6 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 128,8 (Ar-C), 135,3 (Ar-CH), 135,7 (Ar-C), 138,2 (Ar-C), 170,9 (CONH). ^{29}Si -RMN (CDCl_3 , 79MHz): δ = 3,6. MS (ESI positivo): 384,2 [M+H].

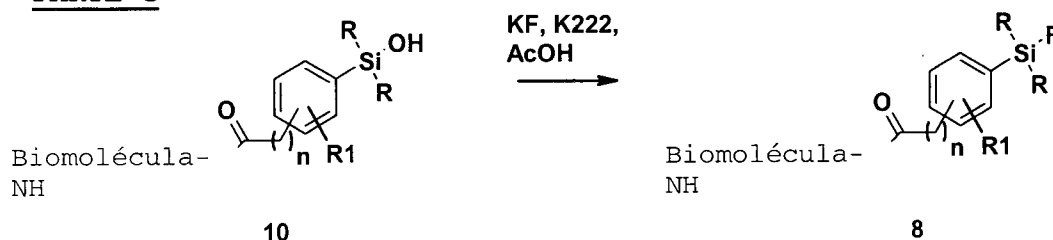
4-(di-ter-Butil-hidroxisilanil)-fenilacetil-Val-βAla-
Phe-Gly-NH₂



MS (ES⁺): 668,39

5

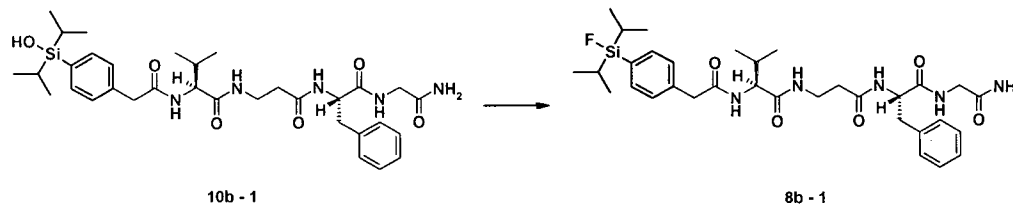
PARTE C



Método general

Se disolvieron 6,12 μM de silanol 10 en 600 μl de THF y se trató con 1,42 mg (24,47 μM) de KF, 9,21 mg (24,47 μM) de K222, 1,69 mg (12,23 μM) de K₂CO₃ y 4,2 μl de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a 50° por 30 min y seguido por Purificación HPLC para dar 30 - 41% de 8.

4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenilacetil-Val-βAla-
Phe-Gly-NH₂



15

MS (ES⁺): 641,99

N-Bencil-2-[4-(fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-
acetamida



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,54 (d, ³J=8,0, 2H, arilo), 7,32 - 7,24 (m, 5H, arilo), 7,17 (d, ³J=8,0, 2H, arilo), 5,68 (bs, 1H, NH), 4,44 (d, ³J=5,8, 2H, CH₂-N), 3,64 (s, 2H, CH₂), 1,21 (sept, ³J=7,3 Hz, 2H, Si-CH), 1,07 (d, ³J=7,3 Hz, CH₃-Si, 6H), 1,00 (d, ³J=7,3 Hz, CH₃-Si, 6H) ppm.

¹³C-RMN (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170,5, 138,0, 136,5, 134,5, 134,5, 132,0, 128,8, 128,6, 127,5, 43,9, 34,6, 16,66, 16,65, 16,5, 12,3, 12,1.

²⁹Si-RMN (79,4 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19,7, 15,9.

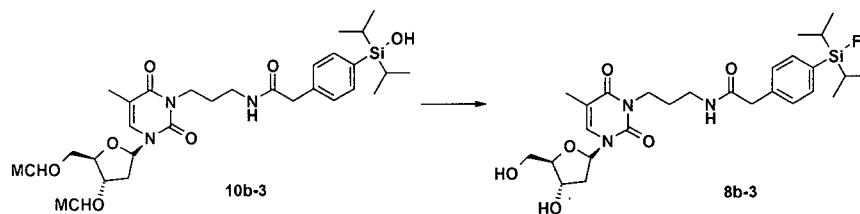
¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = - 187.

IR (KBr) = 3299, 2949, 2867, 1643, 1561. MS (ESI+): m/z (%) = 358 (M+1, 52%), 243 (12%), 102 (100%). HRMS calculado para C₂₁H₂₈ONSiF 357,1924, encontrado 357,1913.

2-(4-fluorodi-iso-propilsilil)fenil)-N-(3-(3-(4-
15 hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-
dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)propil)acetamida

Luego de la fluoración , la desprotección se logró mediante tratamiento con 2 eq. de TFA en diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromato-

grafía.



^1H -RMN (400 MHz, MeOH): δ = 7,83 (1H), 7,51 (2H), 7,37 (2H), 6,29 (1H), 4,39 (1H), 3,91 (2H), 3,79 (2H), 3,54 (2H), 3,21 (2H), 2,28-2,15 (2H), 1,90 (3H), 1,82 (2H), 1,26 (2H), 1,06 (6H), 0,99 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, MeOH): δ = -188,79 ppm.

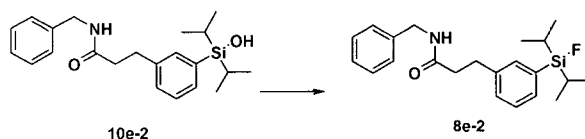
3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenilpropionil-Val-
 β Ala-Phe-Gly-NH₂



10

MS (ES⁺): 655,89

N-Bencil-3-[3-(fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-
 propionamida

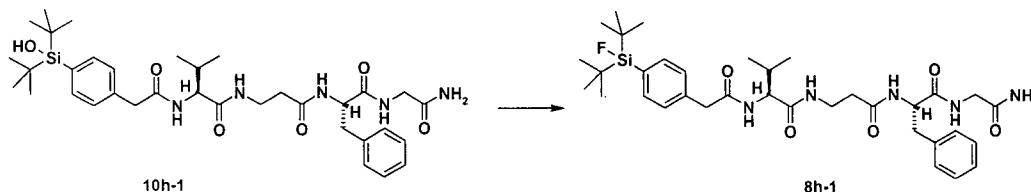


15

^1H -RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,39 (m, 2H, arilo), 7,30 - 7,24 (m, 5H, arilo), 7,17 (m, 2H, arilo), 5,58 (bs, 1H, NH), 4,41 (d, ^3J =5,6 Hz, 2H, CH₂N), 3,02 (d, ^3J =8Hz, 2H, CH₂), 2,52 (d, ^3J =8Hz, 2H, CH₂), 1,26 (sept, ^3J =7,3 Hz, 2H, Si-CH), 1,07 (d, ^3J =7,4 Hz, 6H, CH₃), 1,00 (d, ^3J =7,4 Hz, 6H,

CH₃) ppm. ¹³C-RMN (100,6 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171,7, 138,0, 133,7, 131,7, 130,1, 128,7, 128,0, 127,8, 127,5, 43,6, 38,6, 31,8, 16,7, 16,5, 12,2, 12,1. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = - 188. IR (KBr) = 3290, 2947, 2868, 1647, 1548. MS (ESI+): m/z (%) = 372 (M+1, 50%), 321 (19%), 305 (27%), 237 (100%). HRMS calculado para C₂₂H₃₀ONSiF 371,2080 encontrado 371,2078.

4-(Fluor-di-ter-butylsilil)-fenilacetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



MS (ES+): 670,34

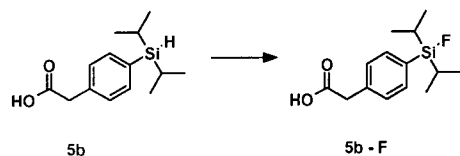
Fluoración de compuestos modelo

Silanos

Método general

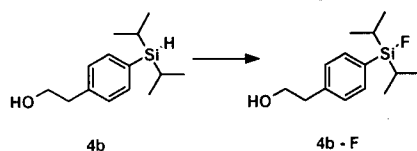
A una solución de 120 μmol silano en 0,49 ml THF se agregaron 31,7 mg de 18-crown-6, 8,3 mg de carbonato de potasio, 20,6 μl de ácido acético y 6,96 mg de fluoruro de potasio. La mezcla se agitó 2,5 horas a 23°C y 1,5 horas a 50°C. Después de purificar por cromatografía sobre gel de sílice 49-87% del compuesto del títulos se obtuvieron como un aceite.

Ácido [4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-acético



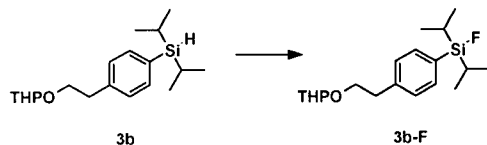
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,52 (2H), 7,32 (2H), 3,67 (2H), 1,26 (2H), 1,07 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,0 ppm.

5 2-[4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-etanol



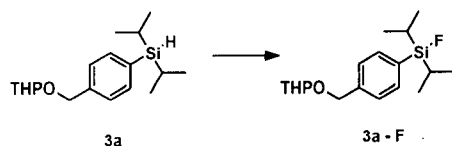
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,50 (2H), 7,27 (2H), 3,39 (2H), 2,89 (2H), 1,48-1,36 (1H), 1,27 (2H), 1,08 (6H), 1,02 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,0 ppm.

10 (RS)-Fluoro-diisopropil-{4-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano



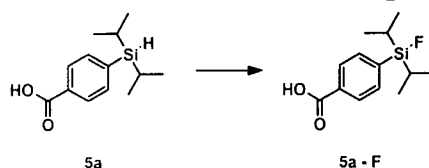
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,47 (2H), 7,28 (2H), 4,60 (1H), 3,95 (1H), 3,70-3,61 (2H), 3,42 (1H), 2,93 (2H), 1,98-1,40 (6H), 1,26 (2H), 1,07 (6H), 1,00 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,2 ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropil-[4-(tetrahydro-piran-2-iloximetil)-fenil]-silano



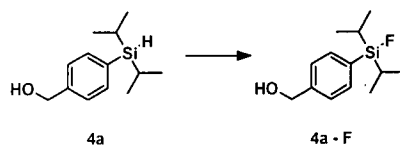
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,53 (2H), 7,40 (2H), 4,82 (1H), 4,74 (1H), 4,51 (1H), 3,93 (1H), 3,57 (1H), 1,93-1,52 (6H), 1,27 (2H), 1,08 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,2 ppm.

5 Ácido 4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-benzoico



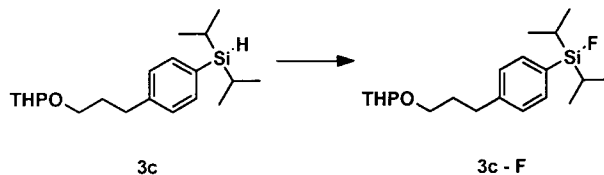
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,11 (2H), 7,68 (2H), 1,31 (2H), 1,09 (6H), 1,02 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,5 ppm.

10 [4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-metanol



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,55 (2H), 7,40 (2H), 4,72 (2H), 1,65 (1H), 1,27 (2H), 1,08 (6H), 1,01 (6H) ppm, ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,3 ppm.

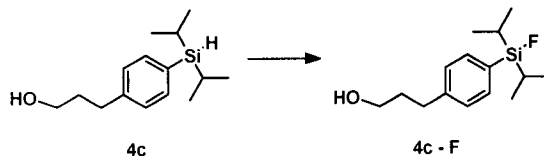
15 (RS)-Fluoro-diisopropil-{4-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-fenil}-silano



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,46 (2H), 7,23 (2H), 4,59 (1H), 3,87 (1H), 3,78 (1H), 3,50 (1H), 3,42 (1H), 2,72 (2H), 1,95 (2H), 1,84 (1H), 1,72 (1H), 1,64-1,48 (4H), 1,26 (2H),

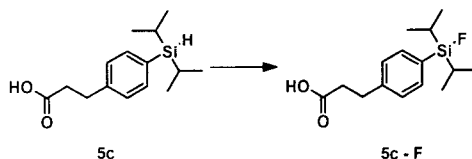
1,08 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -187,0$ ppm.

3-[4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-propan-1-ol



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,47$ (2H), $7,23$ (2H), $3,69$ (2H), $2,73$ (2H), $1,92$ (2H), $1,59$ (1H), $1,26$ (2H), $1,08$ (6H), $1,02$ (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -187,0$ ppm.

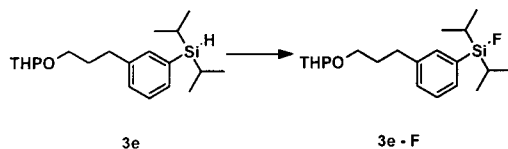
Ácido 3-[4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-propiónico



10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,48$ (2H), $7,24$ (2H), $2,98$ (2H), $2,71$ (2H), $1,24$ (2H), $1,08$ (6H), $1,01$ (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -187,0$ ppm.

(RS)-Fluoro-diisopropil-{3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-propil]-fenil}-silano



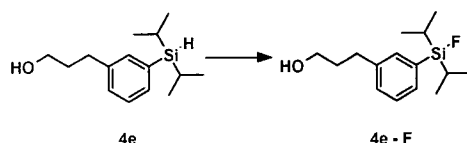
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37$ - $7,25$ (4H), $4,57$ (1H), $3,87$ (1H), $3,78$ (1H), $3,50$ (1H), $3,40$ (1H), $2,72$ (2H), $1,93$ (2H), $1,83$ (1H), $1,72$ (1H), $1,63$ - $1,49$ (4H), $1,26$ (2H), $1,08$ (6H), $1,01$ (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -187,3$

20

31

ppm.

3-[3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-propan-1-ol

 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,39-7,26 (4H), 3,70 (2H),

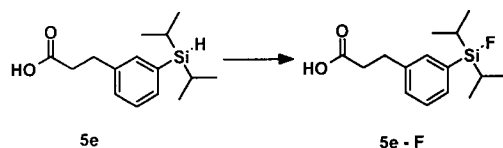
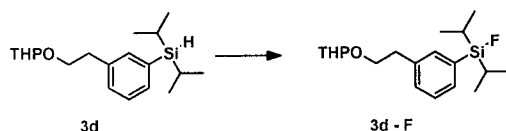
5 2,73 (2H), 1,91 (2H), 1,28 (2H), 1,09 (6H), 1,02 (6H) ppm.

 ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,3 ppm.

Ácido

3-[3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-

propiónico

10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,42-7,25 (4H), 2,98 (2H),2,69 (2H), 1,27 (2H), 1,07 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376MHz, CDCl_3): δ = -187,2 ppm.(RS)-Fluoro-diisopropil-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-
iloxi)-etil]-fenil}-silano

15

 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,42 (1H), 7,38 (1H), 7,31

(2H), 4,59 (1H), 3,95 (1H), 3,71 (1H), 3,61 (1H), 3,44 (1H),

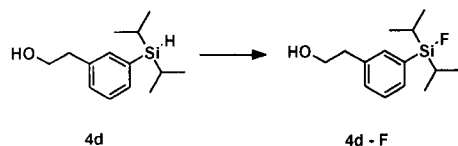
2,92 (2H), 1,80 (1H), 1,68 (1H), 1,62-1,42 (4H), 1,26 (2H),

1,08 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -

20 187,4 ppm.

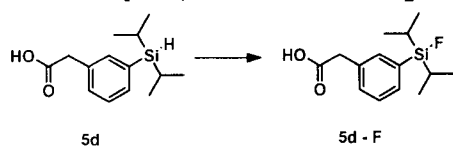
2-[3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-etanol

312



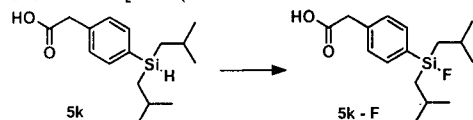
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,41 (2H), 7,35 (1H), 7,30 (1H), 3,87 (2H), 2,89 (2H), 1,39 (1H), 1,27 (2H), 1,08 (6H), 1,02 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,1 ppm.

5 ácido [3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-acético



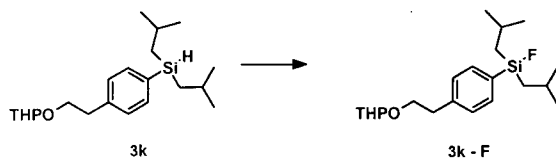
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,48-7,31 (4H), 3,38 (2H), 1,28 (2H), 1,08 (6H), 1,02 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,1 ppm.

10 ácido [4-(Fluoro-diisobutil-silanil)-fenil]-acético



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,53 (2H), 7,32 (2H), 3,67 (2H), 1,85 (2H), 0,96-0,86 (16H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -169,6 ppm.

15 (RS)-Fluoro-diisobutil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano

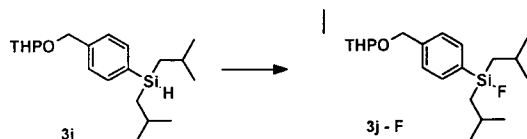


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,48 (2H), 7,27 (2H), 4,59 (1H), 3,95 (1H), 3,69 (1H), 3,63 (1H), 3,43 (1H), 2,92 (2H), 20 1,84 (2H), 1,80 (1H), 1,69 (1H), 1,63-1,43 (4H), 0,98-0,85

gB

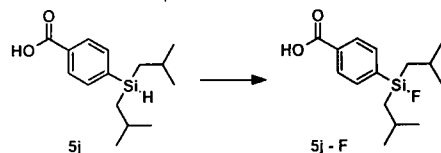
(16H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -169,6$ ppm.

(RS)-Fluoro-diisobutil-[4-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-fenil]-silano



5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,55$ (2H), $7,40$ (2H), $4,81$ (1H), $4,73$ (1H), $4,51$ (1H), $3,93$ (1H), $3,56$ (1H), $1,92$ - $1,51$ (8H), $0,98$ - $0,85$ (16H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -169,7$ ppm.

ácido 4-(Fluoro-diisobutil-silanil)-benzoico

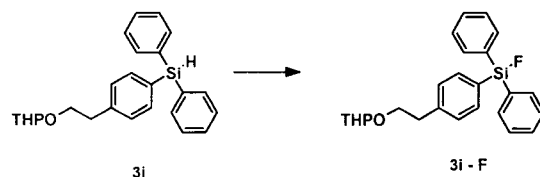


10

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,12$ (2H), $7,69$ (2H), $1,85$ (2H), $0,98$ - $0,83$ (16H) ppm, ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -170,4$ ppm.

(RS)-Fluoro-difenil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano

15

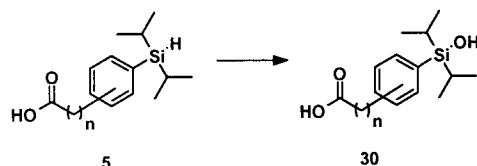


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,68$ - $7,30$ (14H), $4,64$ (1H), $3,99$ (1H), $3,77$ (1H), $3,66$ (1H), $3,48$ (1H), $2,97$ (2H), $1,88$ - $1,60$ (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): $\delta = -169,4$ ppm.

20

Silanoles, preparación de compuestos modelo

314

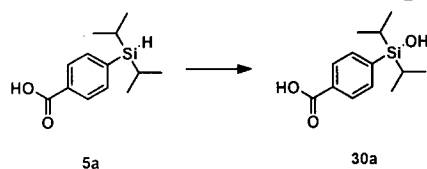


Método general

A una solución de 399 μmol de 5 (Ejemplo I, Part D) en 1,68 ml de tetracloro-metano se agregó 7,27 mg de Paladio (10% sobre carbón) y la mezcla se agitó por 16 horas a 23°C. Se agregaron 72 μl de agua y se continuó agitando durante otras 75 horas a 23°C. Se agregó sulfato de sodio y después de la filtración el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar

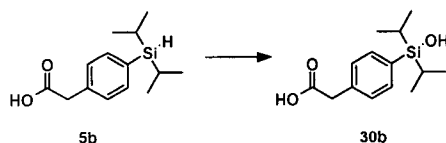
68-75% del compuesto del título 30 como un aceite.

Ácido 4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-benzoico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,09 (2H), 7,69 (2H), 1,25 (2H), 1,06 (6H), 0,98 (6H) ppm.

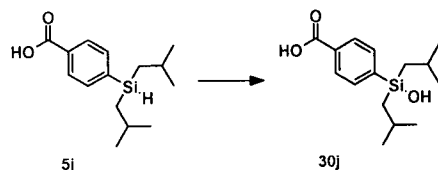
15 Ácido 4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-acético



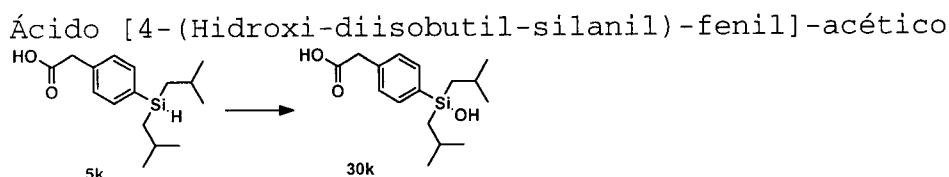
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,51 (2H), 7,29 (2H), 5,20-4,50 (2H), 3,65 (2H), 1,20 (3H), 1,04 (6H), 0,96 (6H) ppm.

20 Ácido 4-(Hidroxi-diisobutil-silanil)-benzoico

315



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,08 (2H), 7,70 (2H), 1,82 (2H), 0,93 (6H), 0,91 (6H), 0,88 (4H) ppm.

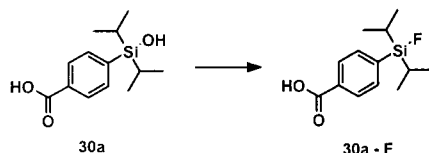


^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,54 (2H), 7,29 (2H), 3,65 (2H), 1,82 (2H), 0,93 (6H), 0,91 (6H), 0,84 (4H) ppm.

Silanoles, fluoración

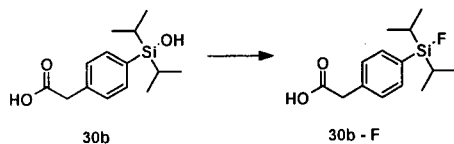
A una solución de 139 μmol de silanol **30** en 0,57 ml de THF se agregaron 36,7 mg de 18-crown-6, 9,6 mg de carbonato de potasio, 23,8 μl de ácido acético y 8,07 mg de fluoruro de potasio. La mezcla se agitó a 50°C durante 1,5 horas y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 17 mg 46-60% del compuesto del títulos **30-F** como un aceite.

ácido 4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-benzoico



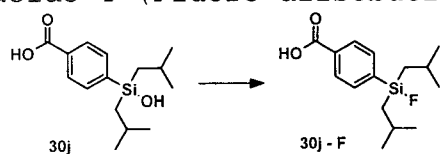
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,11 (2H), 7,68 (2H), 1,31 (2H), 1,09 (6H), 1,02 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,5 ppm.

ácido [4-(Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-acético



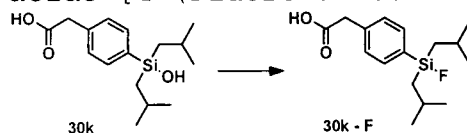
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,52 (2H), 7,32 (2H), 3,67 (2H), 1,26 (2H), 1,07 (6H), 1,01 (6H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -187,0 ppm.

5 ácido 4-(Fluoro-diisobutil-silanil)-benzoico



^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,12 (2H), 7,69 (2H), 1,85 (2H), 0,98-0,83 (16H) ppm, ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -170,4 ppm.

10 ácido [4-(Fluoro-diisobutil-silanil)-fenil]-acético

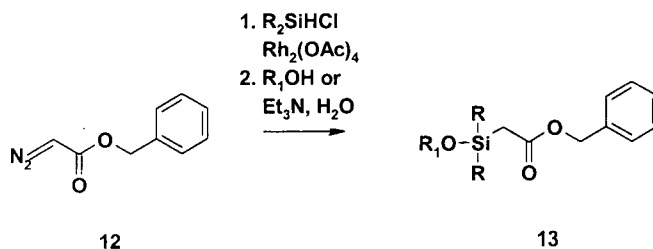


^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,53 (2H), 7,32 (2H), 3,67 (2H), 1,85 (2H), 0,96-0,86 (16H) ppm. ^{19}F -RMN (376 MHz, CDCl_3): δ = -169,6 ppm.

15

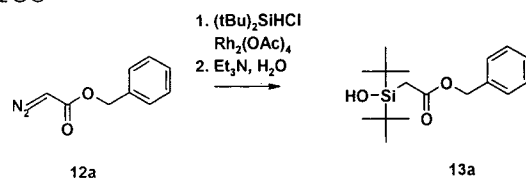
EJEMPLO III

Parte A



bencil éster de ácido (Di-ter-butyl-hidroxi-silanil)-

acético

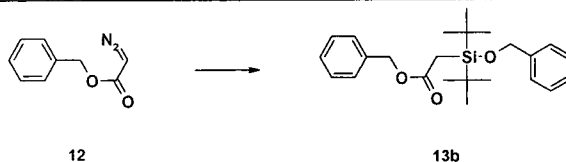


Una solución de diazoacetato de bencilo 12a (4,00 mmol, 705 mg) en diclorometano anhidro (1 ml) se agregó muy lentamente a temperatura ambiente, usando una bomba de jeringa (2 mmol/h), a una solución de di-ter-butilclorosilano (4,00 mmol, 0,82 ml) y $Rh_2(OAc)_4$ (0,012 mmol, 5,7 mg) en diclorometano anhidro (1,5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C. Luego se agergaron sucesivamente una solución de trietilamina (5,00 mmol, 0,70 ml) en diclorometano anhidro (1 ml) y agua (5,00 mmol, 0,09 ml) por goteo. La suspensión se agitó durante 3 h y luego se trató a 0°C con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna (pentano-EtOAc 19:1) para dar 835 mg de 2-(di-ter-butyl(hidroxi)silil)acetato de bencilo **13a** (68%) como un sólido blanco.

^1H -RMN ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 1,01 (s, 18H, $Si(tBu)_2$), 2,05 (s, 2H, $SiCH_2$), 5,09 (s, 2H, $COCH_2$), 7,30-7,39 (m, 5H, Ar-H). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 100MHz): δ = 20,7 ($SiCH_2$), 20,8 (SiC), 27,4 (CH_3), 66,7 (OCH_2), 128,5 (Ar-CH), 128,6 (Ar-CH), 128,8 (Ar-CH), 136,0 (Ar-C), 173,8 (C=O). ^{29}Si -RMN ($CDCl_3$, 79MHz):

$\delta = 10,1$. MS (ESI positivo): 309,2 $[M+H]^+$. HR-ESI-MS: 331,1700 $[M+Na]^+$ (calculado para $C_{17}H_{28}NaO_3Si$: 331,1700).

2-(benciloxidi-ter-butilsilil)acetato de bencilo



5 Una solución de diazoacetato de bencilo **12** (2,80 mmol, 493 mg) en diclorometano anhidro (2 ml) se agregó muy lentamente, usando una bomba de jeringa (2 mmol/h), a temperatura ambiente a una solución de di-ter-butylclorosilano (2,93 mmol, 0,59 ml) y $Rh_2(OAc)_4$ (0,030 mmol, 14 mg) en diclorometano anhidro (3 ml). El producto crudo, obtenido como un

10 aceite después de la evaporación del solvente, se diluyó con DMF anhidro (2 ml) y luego se agregó por goteo a una solución de imidazol (8,40 mmol, 572 mg), 4-DMAP (0,040 mmol, 5 mg) y alcohol bencílico anhidro (14,0 mmol, 1,45 ml) en DMF

15 anhidro (4 ml). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se trató a $0^\circ C$ con una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó

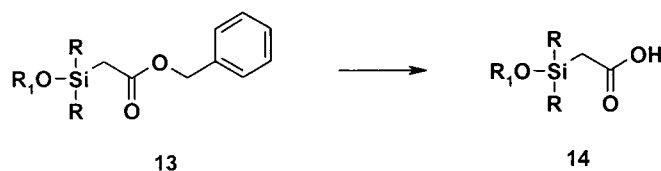
20 por cromatografía de columna (pentano / acetato de etilo 19:1) para dar 122 mg de 2-(benciloxidi-ter-butilsilil)acetato de bencilo **13b** (11%) como un aceite incoloro y 289 mg de 2-(di-ter-butyl(hidroxi)silil)acetato de

3A

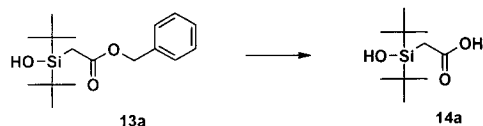
bencilo (33%) **13a** como un sólido blanco.

2-(benciloxidi-ter-butilsilil)acetato de bencilo: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400MHz): δ = 1,06 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 2,19 (s, 2H, SiCH_2), 4,95 (s, 2H, SiOCH_2), 5,02 (s, 2H, COCH_2), 7,20-7,35 (m, 10H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20,5 (SiCH_2), 21,8 (SiC), 28,0 (CH_3), 66,4 (OCH_2), 66,4 (OCH_2), 125,9 (Ar-CH), 126,9 (Ar-CH), 128,2 (Ar-CH), 128,3 (Ar-CH), 128,6 (Ar-CH), 128,6 (Ar-CH), 136,0 (Ar-C), 141,2 (Ar-C), 173,0 (C=O). ^{29}Si -RMN (CDCl_3 , 79MHz): δ = 8,4. MS (ESI positivo): 399,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HR-ESI-MS: 421,2161 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$: 421,2169).

Parte B



ácido (di-ter-butil-hidroxi-silanil)-acético



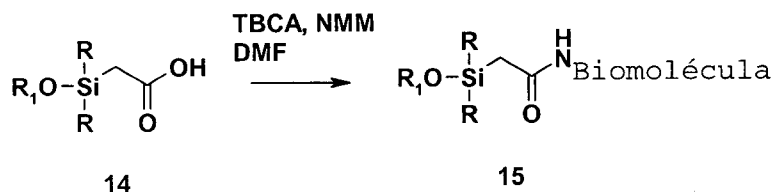
15

A un recipiente enjuagado con argón se agregó Pd/C al 10% (30 mg). Luego se agregó 2-(di-ter-butil(hidroxi)silil)acetato de bencilo **13a** (2,70 mmol, 834 mg) en EtOAc (10 ml). La atmósfera de argón luego se reemplazó por hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se filtró sobre Celite (eluyente: EtOAc). La evaporación del solvente dio 552 mg de ácido 2-

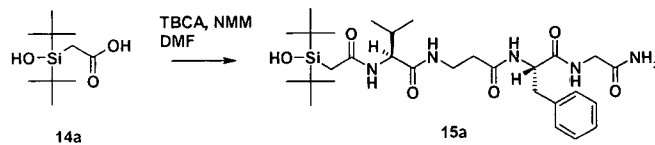
20

(di-ter-butil(hidroxi)silil)acético **14a** (94%). ^1H -RMN δ 1,05 (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 2,04 (s, 2H, SiCH_2). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100MHz): δ = 20,7 (SiCH_2), 21,0 (SiC), 27,4 (CH_3), 178,5 (C=O). MS (ESI positivo): 219,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

5

Parte C

(Di-ter-butil-hidroxi-silanil)-acetil- Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2



10 Se disolvieron 30 mg de ácido di-ter-butil-hidroxi-silanil)-acético 14a (137 μM), 45 mg (137 μM) TBPA y 14 mg (137 μM) de NMM en 1ml de DMF y se agitó por 30 min. La mezcla de reacción se agregó a 69 μM de péptido protegido unido a una resina suspendido en 2 ml de DMF por 14 h. La resina se filtró, se lavó con DMF y diclorometano. Después del cli-

15 vaje a partir de la resina con 1 ml de una mezcla de 85% de TFA, 5% de agua, 5% de fenol, y 5% de triisopropilsilano, el producto se precipitó con MTBE y se purificó por HPLC para dar 33% de **15a**.

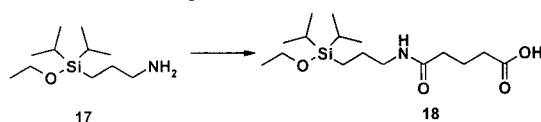
20 MS (ES+): 592,20

Parte D

(d, 2H, SiCH₂), 5,10 (s, 2H, COCH₂), 7,29-7,38 (m, 5H, Ar-H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 100MHz): δ = 20,8 (d, SiC), 20,9 (d, SiC), 27,0 (CH₃), 66,5 (OCH₂), 128,2 (Ar-CH), 128,5 (Ar-CH), 128,6 (Ar-CH), 136,0 (Ar-C), 171,5 (d, C=O). ¹⁹F-RMN (CDCl₃, 376MHz): δ = -181,0 (m). MS (ESI positivo): 311,1 [M+H].

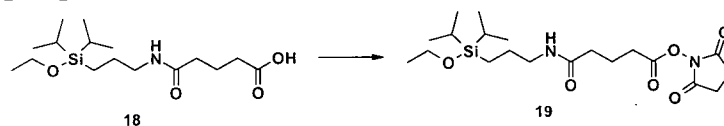
EJEMPLO IV

Ácido 4-[3-(etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico



La solución de 500 mg (2,3 mmol) de 3-(etoxi-diisopropil-silanil)-propilamina 17 en 24 ml de dicloro-metano se enfrió a 3°C, se agregó 276 mg de dihidro-piran-2,6-diona y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente se eliminó y se aislaron 776 mg del compuesto del título 18 sin purificación adicional. ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 6,84-6,27 (1H), 6,01 (1H), 3,77 (2H), 3,28 (2H), 2,46 (2H), 2,32 (2H), 2,01 (2H), 1,64 (2H), 1,24 (3H), 1,06 (14H), 0,66 (2H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-[3-(Etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico



A 300 mg (0,9 mmol) de ácido 4-[3-(etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico **18**, disuelto en 9 ml de dicloro-metano se agregaron 114 mg de N-hidroxi-succinimida,

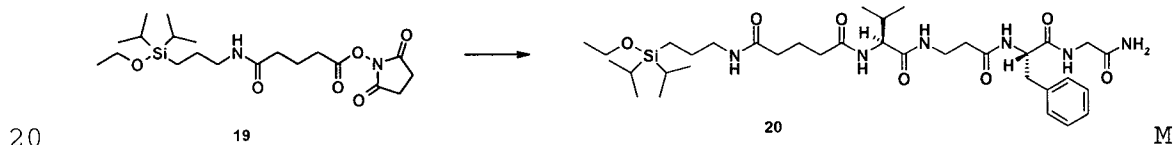
323

189 mg de clorhidrato de (3-Dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida y la mezcla se agitó durante 16 horas a 23°C. Después de la adición de agua y extracción con diclorometano los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato
 5 de sodio. Después de la filtración y evaporación del solvente el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 172 mg (44%) de **19**.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 6,10 (1H), 3,76 (2H), 3,28 (2H), 2,88 (4H), 2,72 (2H), 2,33 (2H), 2,15 (2H), 1,62 (2H), 1,22
 10 (3H), 1,05 (14H), 0,66 (2H) ppm.

4-[3-(Etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-
 butírico-Val- β Ala-Phe-Gly-NH₂

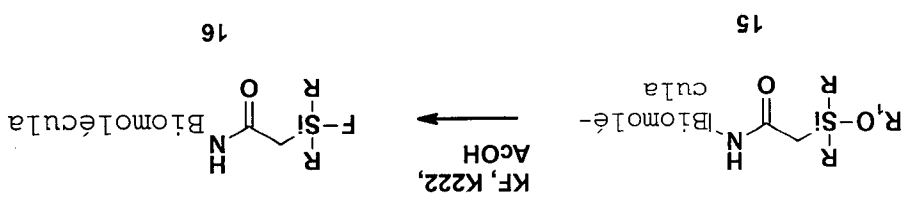
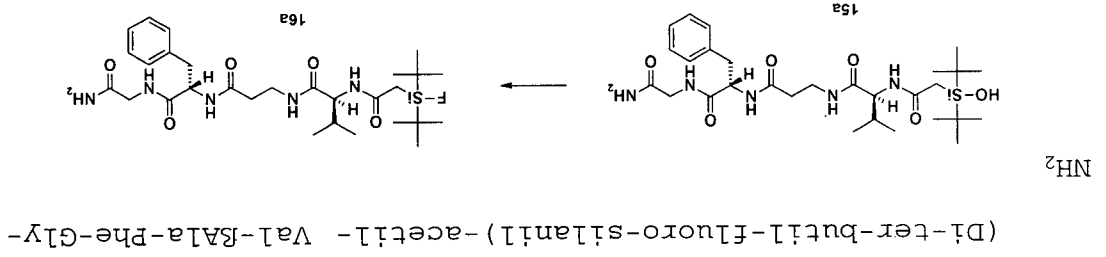
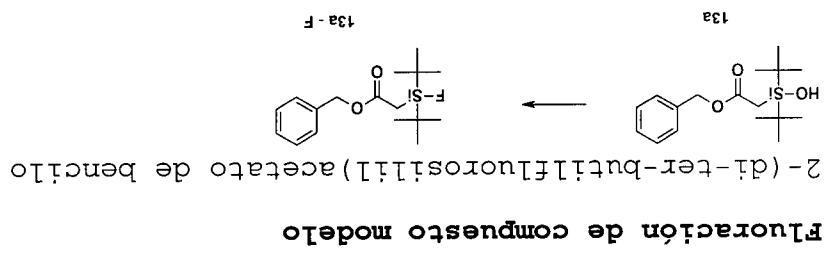
Se trató 0,05 mmol de péptido protegido unido a resina suspendido en 2 ml de DMF con 0,15 mmol de éster activo 19
 15 por 12 h. La mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DMF y diclorometano. Después del clivaje a partir de la resina con 1 ml de una mezcla de 85% de TFA, 5% de agua, 5% de fenol, y 5% de triisopropilsilano, el producto se precipitó con MTBE y se purificó por HPLC para dar 12% de 20.



S(ES+): 704,99

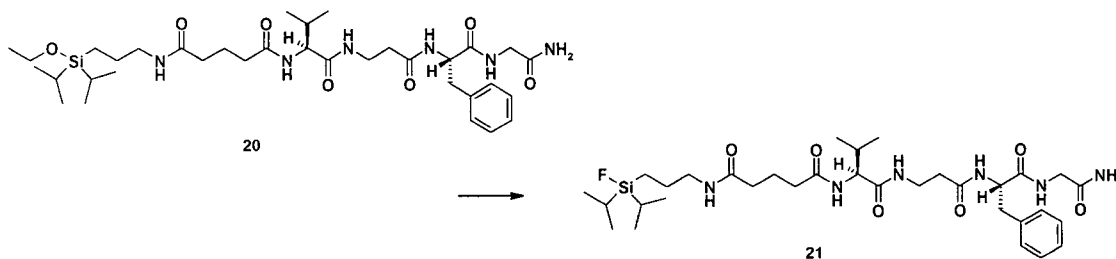
((S)-1-{2-[(S)-1-(carbamoilmetil-carbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-etilcarbamoil}-2-metil-propil)-amida [3-

20 acetate incoloro. $^1\text{H-RMN } \delta = 1,07$ (s, 18H, $\text{Si}(\text{tBu})_2$), 2,18
 butilfluorossilil)acetato de bencilo 13a-F (88%) como un
 columna (pentano-EtOAc 99:1) para dar 740 mg de 2-(di-ter-
 vacio. El producto crudo se purificó por cromatografía de
 se filtró y los solventes se eliminaron por evaporación bajo
 15 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 ,
 cionar con agua (5 ml) y se agitó vigorosamente por 10 min.
 temperatura ambiente durante 4 h, la solución se hizo reac-
 mmol, 0,68 ml). Después de agitar la mezcla de reacción a
 ratura ambiente dietil eterato de trifluoruro de boro (5,40
 10 411 mg) en diclorometano anhidro (30 ml) se agregó a tempe-
 (2,70 mmol, 833 mg) y 4-metoxisalicilaldehído (2,70 mmol,
 A 2-(di-ter-butil(hidroxil)silil)acetato de bencilo **13a**



324

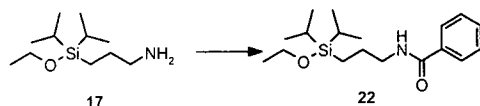
(fluoro-diisopropil-silanil)-propil]-amida de ácido pentano-
dioico



MS(ES⁺): 679,20

5 **Compuestos modelo de EJEMPLO 4**

N-[3-(Etoxi-diisopropil-silanil)-propil]-benzamida

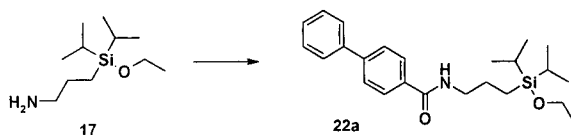


A la solución de 1,0 g de 3-(etoxi-diisopropil-silanil)-propilamina **17** en 10 ml de dicloro-metano se agregaron a 3°C 535 μ l de cloruro de benzoilo, 638 μ l de trietil-amina y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo con dicloro-metano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y evaporación del solvente se
15 aislaron 1,44 g (97%) del compuesto del título **22** como un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,78 (2H), 7,50 (1H), 7,43 (2H), 6,40 (1H), 3,74 (2H), 3,46 (2H), 1,74 (2H), 1,19 (3H), 1,04 (14H), 0,71 (2H) ppm.

20 N-(3-(etoxidi-iso-propilsilil)propil)bifenil-4-carboxamida

325



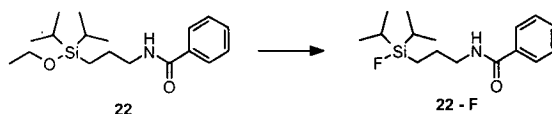
A una solución enfriada con hielo de 3-aminopropildi-
 iso-propiletoxisilano (5,00 mmol, 1,09 g) y trietilamina
 (6,00 mmol, 0,84 ml) en dioxano anhidro (3 ml) se agregó una
 5 solución de 4-bifenilcarbonilcloruro (6,00 mmol, 1,30 g) en
 dioxano anhidro (12 ml) por goteo. La mezcla de reacción se
 agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se agregó agua
 (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las
 capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se con-
 10 centró bajo presión reducida. La purificación del producto
 crudo por cromatografía de columna (n-hexano / acetato de
 etilo 4:1) dio 1,09 g de N-(3-(etoxidi-iso-propilsilil)pro-
 pil)bifenil-4-carboxamida (55%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (CD₃CN, 300MHz): δ = 0,68-0,73 (m, 2H, SiCH₂),
 15 1,01 (s, 14H, Si(iPr)₂), 1,14 (t, 3H, ³J_{H-H} = 7,0Hz, CH₃),
 1,62-1,72 (m, 2H, CH₂), 3,31-3,38 (q, 2H, ³J_{H-H} = 7,0Hz,
 NCH₂), 3,68-3,75 (q, 2H, ³J_{H-H} = 6,4Hz, OCH₂), 7,20 (br s, 1H,
 NH), 7,37-7,50 (m, 3H, Ar-H), 7,67-7,72 (m, 4H, Ar-H), 7,85-
 7,88 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-RMN (CD₃CN, 75MHz): δ = 8,5 (SiCH₂),
 20 13,3 (SiCH), 18,0 (CH₃), 19,1 (CH₃), 24,4 (CH₂), 43,8 (NCH₂),
 59,6 (OCH₂), 118,2 (br, Ar-CH), 127,8 (Ar-CH), 127,9 (Ar-
 CH), 128,5 (Ar-CH), 128,9 (Ar-CH), 129,9 (Ar-CH), 134,9 (Ar-
 C), 140,8 (Ar-C), 144,3 (Ar-C), 167,3 (C=O). ²⁹Si-RMN (CD₃CN,
 79MHz): δ = 14,2.

MS (ESI positivo): 370,2 [M-OEt+OH+H]⁺.HR-ESI-MS:
 370,2029 [M-OEt+OH+H]⁺ (calculado para C₂₂H₃₂NO₂Si: 370,2202),
 392,1754 [M-OEt+OH+Na]⁺ (calculado para C₂₂H₃₁NNaO₂Si:
 392,2022).

5 Fluoración de compuestos modelo

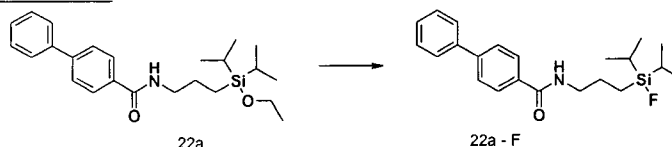
N-[3-(Fluoro-diisopropil-silanil)-propil]-benzamida



Se transformaron 50 mg (156 μ mol) de N-[3-(etoxi-
 diisopropil-silanil)-propil]-benzamida **22** en analogía a si-
 10 lanos para dar después de la aislación y purificación 28 mg
 (61%) del compuesto del título **22-F** como un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,80 (2H), 7,54 (1H), 7,47
 (2H), 3,50 (2H), 1,79 (2H), 1,68 (1H), 1,12-1,03 (14H), 0,81
 (2H) ppm. ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ = -181,3 ppm.

15 N-(3-(fluorodi-iso-propilsilil)propil)bifenil-4- carboxamida



Se disolvió N-(3-(etoxidi-iso-propilsilil)pro-
 pil)bifenil-4-carboxamida (100 mg, 0,251 mmol) en dietiléter
 20 anhidro (5 ml). Se agregó trifluoruro de boro eterato de de-
 tilo (0,126 mmol, 16 μ l). La mezcla de reacción se calentó
 bajo reflujo por 30 min. El solvente se eliminó y el produc-

370

to crudo se purificó por cromatografía de columna (n-hexano / acetato de etilo 4:1) para dar 90,8 mg de N-(3-(fluorodiisopropilsilil)propil)bifenil-4-carboxamida (97%) como un sólido blanco.

- 5 ^1H -RMN (CD_3CN , 300MHz): δ = 0,75-0,83 (m, 2H, SiCH_2), 1,05 (m, 14H, $\text{Si}(\text{iPr})_2$), 1,65-1,75 (m, 2H, CH_2), 3,33-3,39 (q, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,0\text{Hz}$, NCH_2), 7,16 (br s, 1H, NH), 7,37-7,51 (m, 3H, Ar-H), 7,67-7,73 (m, 4H, Ar-H), 7,85-7,89 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -RMN (CD_3CN , 75MHz): δ = 7,4 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 13,2\text{Hz}$, SiCH_2), 12,1 (d, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 13,2\text{Hz}$, SiCH), 16,2 (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 1,7\text{Hz}$, CH_3), 22,7 (d, $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 1,7\text{Hz}$, CH_2), 42,5 (NCH_2), 117,3 (br, Ar-CH), 126,8 (Ar-CH), 127,0 (Ar-CH), 127,5 (Ar-CH), 128,0 (Ar-CH), 128,9 (Ar-CH), 133,8 (Ar-C), 139,8 (Ar-C), 143,4 (Ar-C), 166,4 (C=O). ^{19}F -RMN (CD_3CN , 282MHz): δ = -181,7.
- 10 ^{29}Si -RMN (CD_3CN , 79MHz): δ 29,8 ($^1\text{J}_{\text{Si-F}} = 298\text{Hz}$). MS (ESI positivo): 372,2. HR-ESI-MS: 372,2010 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{FNOSi}$: 372,2159).

EJEMPLO V

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido pent-4-enoico



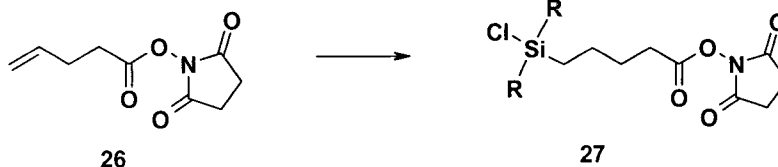
A una solución de 5 g (49,9 mmol) de ácido pent-4-enoico 25 en 250 ml de diclorometano se agregaron 6,32 g de N-hidroxi-succinimida, 10,48 g mg de clorhidrato de (3-Dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida y la mezcla se agitó

328

durante 16 horas a 23°C. Después de la adición de agua y extracción con dicloro-metano los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y evaporación del solvente el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 8,8 g (89%) del compuesto del título **26** como un aceite.

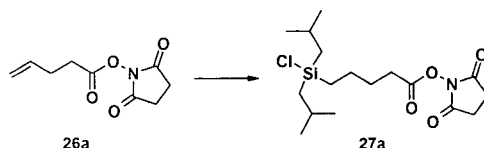
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 5,89 (1H), 5,17 (1H), 5,12 (1H), 2,87 (4H), 2,75 (2H), 2,53 (2H) ppm.

Parte A



10

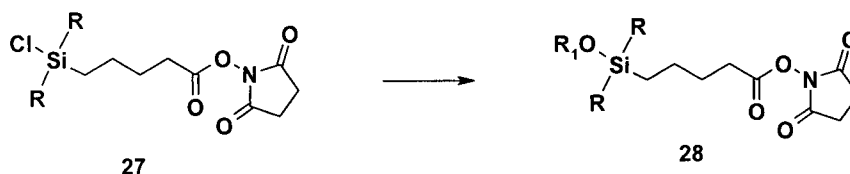
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(cloro-diisobutil-silanil)-pentanoico



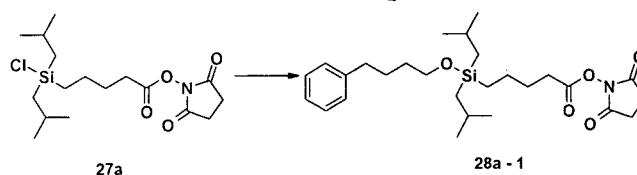
Se disolvieron 500 mg (2,54 mmol) de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido pent-4-enoico **26a** en 2 ml de THF y se agregaron 907 mg de cloro-diisobutil-silano seguido por una cantidad catalítica de catalizador Karstedts. Después de 2 horas de agitación la mezcla que contenía el compuesto del título **27a** se usó directamente para el paso de reacción siguiente.

20

Parte B



2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[Diisobutil-(4-fenil-butoxi)-silanil]-pentanoico



5 A la mezcla de reacción que contiene 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(cloro-diisobutil-silanil)-pentanoico **27a** (2,54 mmol como máximo) se agregaron a 3°C 2 ml de THF, 781 μl de 4-fenil-butan-1-ol, 763 μl de 1,5-diaza-biciclo[3,3,3]undecano. Después de 2 horas la mezcla

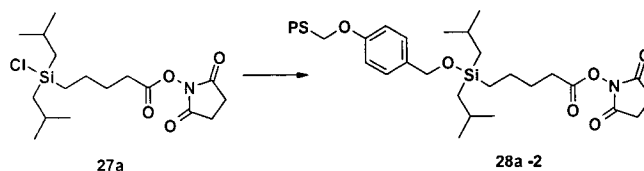
10 se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y eliminación del solvente el producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 762 mg (61%) del

15 compuesto del título **28a** como un aceite.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 7,35-7,28 (3H), 7,24-7,19 (2H), 3,63 (2H), 2,85 (4H), 2,66 (4H), 1,89-1,46 (12H), 0,99 (14H), 0,67 (2H) ppm.

2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[(4-Poliestiren-metoxi-benciloxi)-diisobutil-silanil]-pentanoico

20

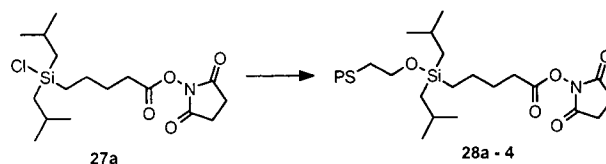


Chemical reaction scheme showing the conversion of 27a to 28a-3. 27a is a triisopropylsilyl-protected molecule with a chlorine atom on the silicon and a succinimide group. The reaction involves the removal of the chlorine atom and the addition of a polystyrene (PS) chain to the silicon atom, resulting in 28a-3, which is a polystyrene-grafted version of the molecule.

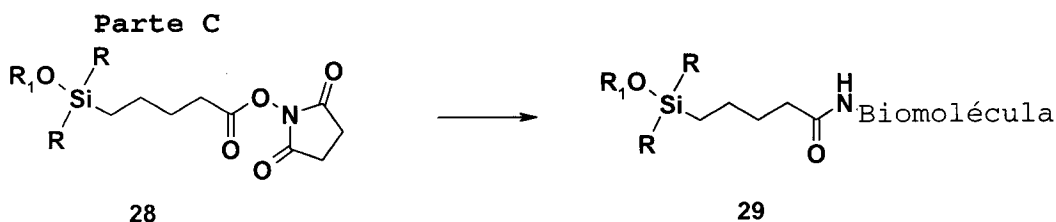
A una suspensión de 576 mg de resina hidroximetil-poliestireno en 5 ml de dicloro-metano se agregó la mezcla de reacción que contenía 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(cloro-diisobutil-silanil)-pentanoico **27a** (2,54 mmol como máximo) y 398 μ l de 1,5-diaza-biciclo[3,3,3]undecano. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 23°C y después de la filtración el residuo se lavó con dicloro-metano y se secó. Se aislaron 762 mg (62%) del compuesto del título **28a-3** como un sólido.

331

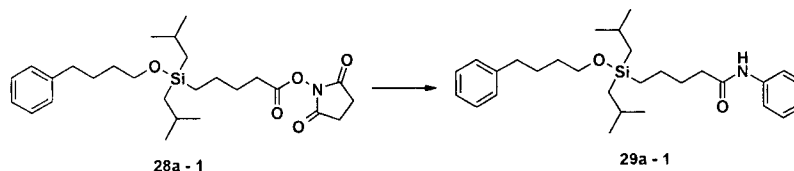
2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido
(poliestireno-etoxi-diisobutil-silanil)-pentanoico



A una suspensión de 576 mg de resina 2-hidroxietil-
5 poliestireno en 10 ml de dicloro-metano se agregó la mezcla
de reacción que contenía 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de
ácido 5-(cloro-diisobutil-silanil)-pentanoico **27a** (2,54 mmol
como máximo) y 398 μ l de 1,5-diaza-biciclo[3,3,3]undecano.
La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 23°C y después de la
10 filtración el residuo se lavó con dicloro-metano y se secó.
Se aislaron 741 mg (76%) del compuesto del título **28a-4** como
sólido.



15 fenilamida de ácido 5-[Diisobutil-(4-fenil-butoxi)-
silanil]-pentanoico

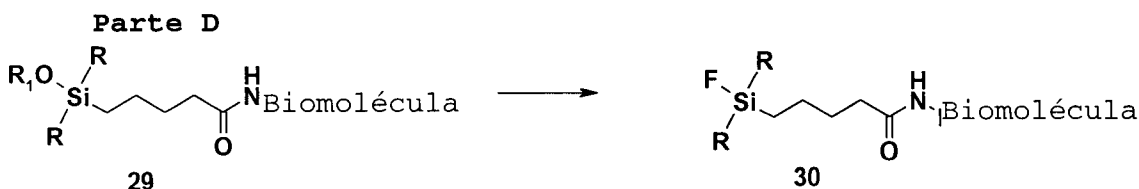


A una solución de 100 mg (204 μ mol) de 2,5-dioxo-
pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[Diisobutil-(4-fenil-

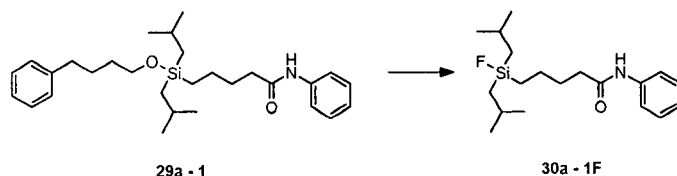
butoxi)-silanil]-pentanoico **28a-1** en 2 ml de dicloro-metano se agregaron 18,5 μ l de anilina, 28,3 μ l de trietilamina y una cantidad catalítica de dimetil-piridin-4-il-amina. La mezcla se agitó a 23°C durante 2 días y se purificó por cromatografía para dar 49 mg (51%) del compuesto del título **29a-1** que se aislaron como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 7,54 (2H), 7,40-7,10 (9H), 3,63 (2H), 2,65 (2H), 2,38 (2H), 1,91-1,29 (8H), 0,98 (14H), 0,69 (2H) 0,63 (4H) ppm.

10



Fenilamida de ácido 5-(fluoro-diisobutil-silanil)-pentanoico



Se transformaron 49 mg (105 μ mol) de fenilamida de ácido 5-[diisobutil-(4-fenil-butoxi)-silanil]-pentanoico **29a-1** en analogía a silanoles o silanos para dar después de la aislación y purificación 22 mg (62%) del compuesto del título **30a-1F** como un aceite.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,54 (2H), 7,35 (2H), 7,17 (1H), 7,13 (1H), 2,40 (2H), 1,90 (2H), 1,81 (2H), 1,53 (2H), 0,99+1,00 (12H), 0,77 (2H), 0,71 (4H) ppm. $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz,

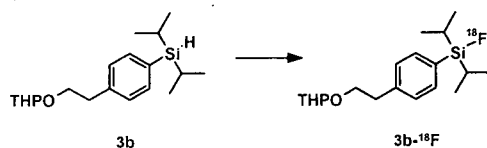
333

CDCl_3): $\delta = -166,9$ ppm.

Radioquímica

Se secó ^{18}F -Fluoruro azeotrópicamente en presencia de Kryptofix 222 (5mg), carbonato de potasio (1 mg) en 1-2 ml de $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ (3:1) calentando bajo nitrógeno a $100-130^\circ\text{C}$ durante 15-30 min. Durante este tiempo se agregaron 2 - 3 x 1 ml de CH_3CN y se evaporó para dar el complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (hasta 43 GBq). Después del secado, se agregó una solución del precursor (150-300 μl de 5-90 mM en DMSO) sin o con AcOH (3-5 μl). La mezcla de reacción se incubó en el rango de temperatura ambiente (AT) - 110°C durante 15-20 min para efectuar la marcación. La mezcla de reacción cruda se analizó por HPLC analítica (columnas: Hamilton PRP-1, $250 \times 4,1$ mm, 7 μ o ACE C18, $50 \times 4,6$ mm, 3 μ). El pico del producto marcado [^{18}F] se confirmó mediante coinyección o por comparación con el tiempo de retención de HPLC de su molécula de referencia no radiactiva.

[^{18}F]Fluoro-diisopropil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano



Una solución de di-iso-propil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-fenil}-silano (5,0 mg) en DMSO anhidro (300 μl) se agregó a el complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (4,3

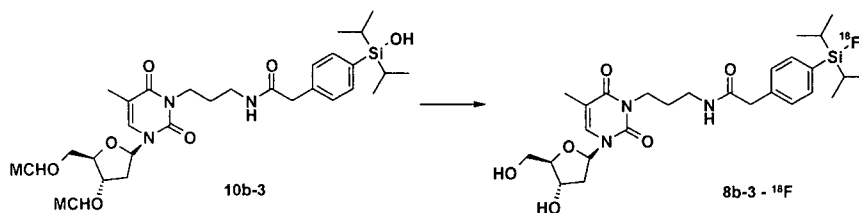
5



15

20

336



Una solución de 2-(4-(hidroxil-di-iso-propil-silil)fenil)-N-(3-(3-(4-(1-metoxiciclo-hexiloxi)-5-((1-metoxiciclohexiloxi)metil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-

5 dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-il)propil)acetamida (2,0 mg) en DMSO anhidro (150 μ l) y AcOH (5 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (4,1 GBq). Después de 20 min a 90°C se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó

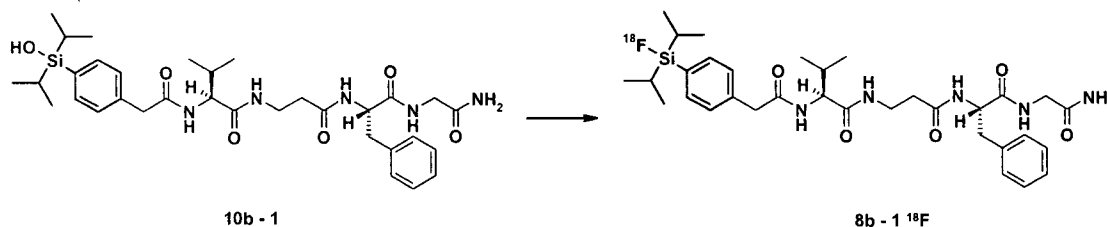
10 usando una HPLC analítica (PRP-1, gradiente CH_3CN / H_2O 30:70 - 100:0 en 10 min, luego CH_3CN / H_2O 100:0 por 15 min, 1,0 ml/min). El rendimiento del producto protegido determinado por HPLC fue de 72%. Para el paso de desprotección, la mezcla de reacción se diluyó con 9 ml de H_2O , se pasó a tra-

15 vés de un cartucho Waters tC18 Sep-Pak light. El catucho se lavó con 2 x 5 ml de H_2O y luego se eluyó con 1,0 ml de CH_3CN . Al eluato se agregó 0,5 ml de HCl 1N. Después de la incubación a AT por 5 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cru-

20 da se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, gradiente CH_3CN / H_2O 30:70 - 100:0 en 10 min, luego CH_3CN / H_2O 100:0 por 15 min, 1,0 ml/min). La pureza radioquímica del producto

determinada por HPLC fue de 72%.

2-[4-([¹⁸F]Fluoro-diisopropil-silanil)-fenil]-acetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



5 Se eluyó [¹⁸F]Fluoruro a partir del cartucho QMA Light (Waters) en un Reactivial (10 ml) con una solución de Kryptofix 222 (5 mg), carbonato de potasio (1 mg) en agua (500 μl) y MeCN (1,5 ml). El solvente se eliminó calentando a 100°C bajo vacío con un chorro de nitrógeno. Se agregó MeCN anhidro

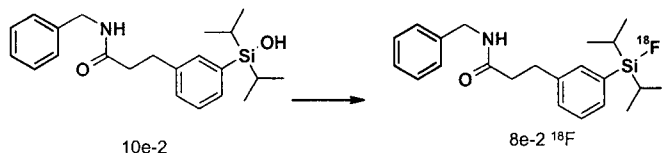
10 (1 ml) y se evaporó como anteriormente. Este paso se repitió nuevamente para dar el complejo Kryptofix 222/K₂CO₃ complejo seco (2,0 GBq). Se agregó una solución de 2-[4-(hidroxidiisopropil-silanil)-fenil]-acetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂ 10b-1 (1,0 mg) en DMSO anhidro (300 μl) y AcOH (3μl). Después de

15 calentar a 90°C durante 15 mins se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con MeCN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (Columna Hamilton PRP-1, 250 × 4,1 mm, 7μ, 1,0 ml/min, solvente MeCN/H₂O 45:55 isocrático 15 mins). El rendimiento determinado por HPLC fue

20 de 53%. El pico de el producto marcado como [¹⁸F] se confirmó mediante coinyección.

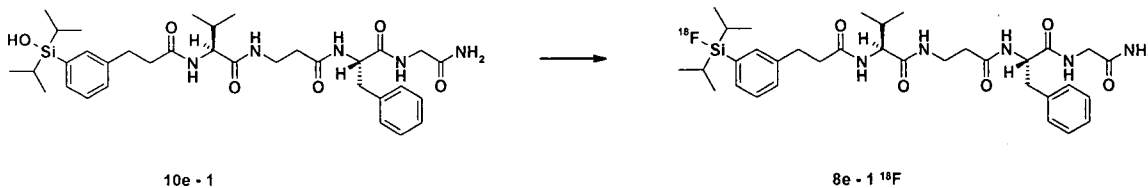
Radiosíntesis de N-bencil-3-(3-([¹⁸F]fluoro-di-iso-

propilsilil)fenil)propanamida



Una solución de N-bencil-3-(3-(hidroxil-di-isopropilsilil)fenil)propanamida (5,0 mg) en DMSO anhidro (300
5 μ l) y AcOH (3 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 /
K₂CO₃ seco (1,61 GBq). Después de calentar a 65°C durante 15
min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con
CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando
una HPLC analítica (PRP-1, CH₃CN / H₂O 80:20 isocrático, 1,0
10 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 89%.

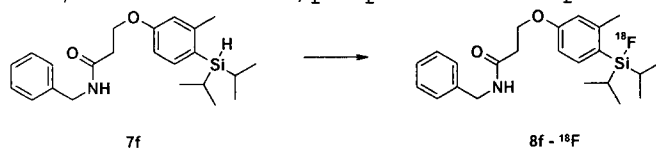
3-[3-([¹⁸F]Fluoro-diisopropyl-silanil)-phenyl]-propanil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂



Una solución de 3-[3-(hidroxi-di-iso-propil-silanil)-
15 fenil]-propil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂ (2,0 mg) en DMSO anhidro
(300 μl) y AcOH (3 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 /
K₂CO₃ seco (4,36 GBq). Después de calentar a 90°C durante 30
min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con
CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando
20 una HPLC analítica (PRP-1, 10 mM K₂HPO₄ en CH₃CN / H₂O (7:3)
/ 10 mM K₂HPO₄ en H₂O 70:30 isocrático, 0,8 ml/min). El ren-

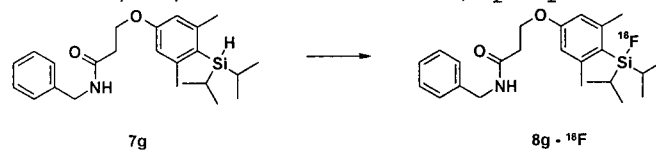
dimiento determinado por HPLC fue de 46%. El producto marcado F-18 se confirmó mediante coinyección de una alícuota de la mezcla de reacción con el estándar frío F-19 sobre HPLC analítica (refiérase a las figuras 2A, 2B, 2C).

- 5 Radiosíntesis de N-bencil-3-(4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propilsilil)-metilfenoxi)propanamida a partir del hidrosilano



- Una solución de N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3-metilfenoxi)propanamida (5,0 mg) en DMSO anhidro (300 μ l) se
 10 agregó al complejo Kryptofix 222 / K₂CO₃ seco (2,1 GBq). Después de calentar a 65°C durante 15 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, CH₃CN / H₂O 75:25 isocrático, 1,0 ml/min). El rendimiento
 15 determinado por HPLC fue de 73%.

Radiosíntesis de N-bencil-3-(4-([¹⁸F]fluoro-di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi) propanamida

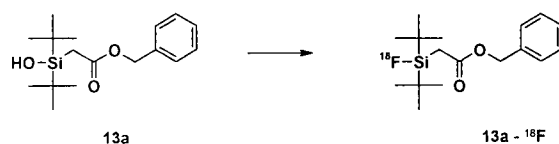


- Una solución de N-bencil-3-(4-(di-iso-propilsilil)-3,5-dimetilfenoxi)propanamida (5,0 mg) en DMSO anhidro (300 μ l)
 20 se agregó al complejo Kryptofix 222 / K₂CO₃ seco (3,3 GBq). Después de calentar a 90°C durante 15 min se diluyó una alí-

340

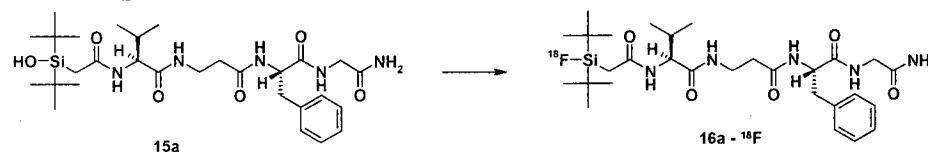
cuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, CH_3CN / H_2O 80:20 isocrático, 1,0 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 48%.

5 Acetato de 2-(di-ter-butil-[^{18}F]fluorosilil)bencilo



Una solución de 2-(di-ter-butil(hidroxi)silil)acetato de bencilo (5,0 mg) en DMSO anhidro (300 μl) y AcOH (3 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco. Después de 10 15 min a temperatura ambiente se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, CH_3CN / H_2O 85:15 isocrático, 1,2 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 79%.

15 Radiosíntesis de 1-(di-ter-butilfluorosilil)acetil-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2

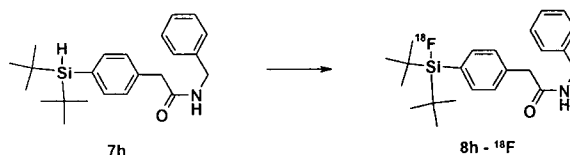


Una solución de 2-(di-ter-butil(hidroxi)silil)acetil-Val- β Ala-Phe-Gly- NH_2 (2 mg) en DMSO anhidro (300 μl) y AcOH 20 (3 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco. Después de calentar a 50°C durante 15 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla

341

de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, 10 mM K_2HPO_4 en CH_3CN / H_2O (7:3) / 10 mM K_2HPO_4 en H_2O 60:40 isocrático, 0,8 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 82%.

5 Radiosíntesis de N-bencil-2-(4-(di-ter-butyl ^{18}F]fluorosilil)fenil)acetamida a partir del silano



Una solución de N-bencil-2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetamida (5 mg) en DMSO anhidro (300 μ l) se agregó al
10 complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (2,3 GBq). Después de 15 min a 65°C se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, CH_3CN / H_2O 80:20 isocrático, 0,8 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue
15 de 73%.

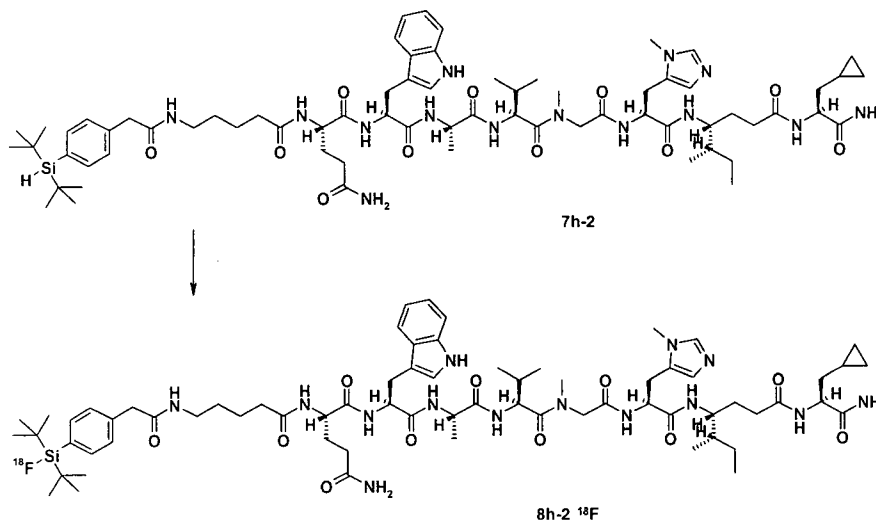
Radiosíntesis de N-bencil-2-(4-(di-ter-butyl ^{18}F]fluorosilil)fenil)acetamida a partir del silanol



Una solución de N-bencil-2-(4-(di-ter-butyl(hidroxi)silil)fenil)acetamida (5 mg) en DMSO anhidro (300 μ l) y AcOH (3 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (1,9 GBq). Después de 15 min a 65°C se diluyó una
20

alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, CH_3CN / H_2O 80:20 isocrático, 0,8 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 68%.

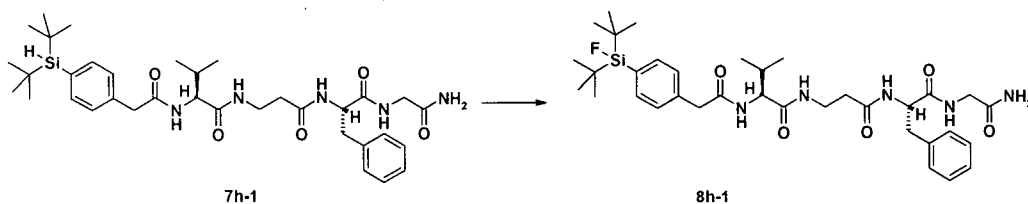
5 Radiosíntesis de 4-(Fluordi-ter-butilsilil)-fenilacetil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-metilheptanoil]-Cpa- NH_2



Una solución de 2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetil-
 10 Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-[4-(R)-amino-5-(S)-metilheptanoil]-Cpa- NH_2 (1,5 mg) en DMSO anhidro (150 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (43 GBq). Después de calentar a 70°C durante 30 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de
 15 reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, 10 mM K_2HPO_4 en CH_3CN / H_2O (7:3) / 10 mM K_2HPO_4 en H_2O 70:30 isocrático, 0,8 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 19%.

34B

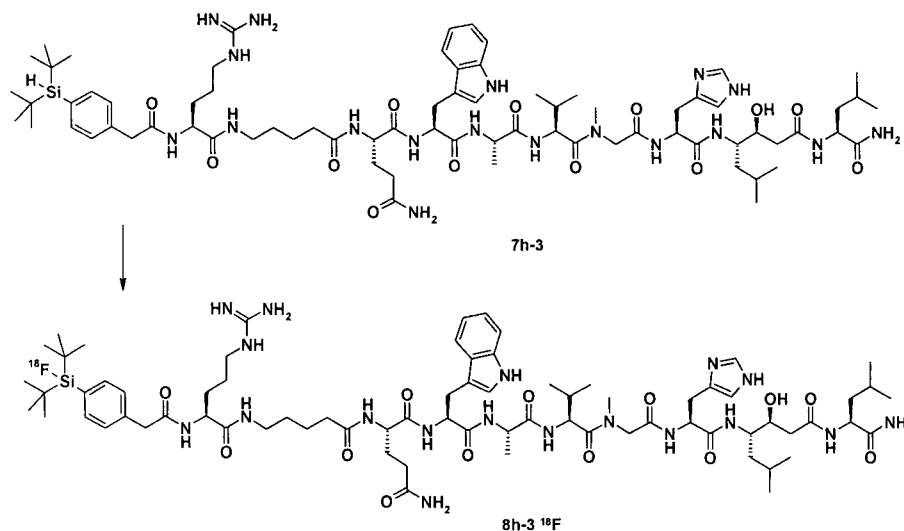
Radiosíntesis de 2-(4-(di-ter-butil[^{18}F]fluorosilil)fenil)acetil-Val- β Ala-Phe-Gly-NH $_2$ a partir del silano



Una solución de 2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetil-Val- β Ala-Phe-Gly-NH $_2$ (2,0 mg) en DMSO anhidro (300 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K $_2$ CO $_3$ seco (25,4 GBq). Después de calentar a 90°C durante 20 min la mezcla de reacción se diluyó con 4,0 ml HPLC eluyente (CH $_3$ CN / H $_2$ O (55:45) + 0,1% TFA) y una alícuota de esta solución se diluyó con CH $_3$ CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, 10 mM K $_2$ HPO $_4$ en CH $_3$ CN / H $_2$ O (7:3) / 10 mM K $_2$ HPO $_4$ en H $_2$ O 75:25 isocrático, 0,8 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 35%. Esta solución se inyectó en una HPLC semi preparativa (columna: ACE C18, 250 $\times$ 10 mm, 5 μ ; CH $_3$ CN / H $_2$ O (55:45) + 0,1% TFA, isocrático, 3,0 ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado (2,6 GBq, 15% d.c.).

Radiosíntesis de 2-(4-(di-ter-butil[^{18}F]fluorosilil)fenil)acetil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH $_2$

344

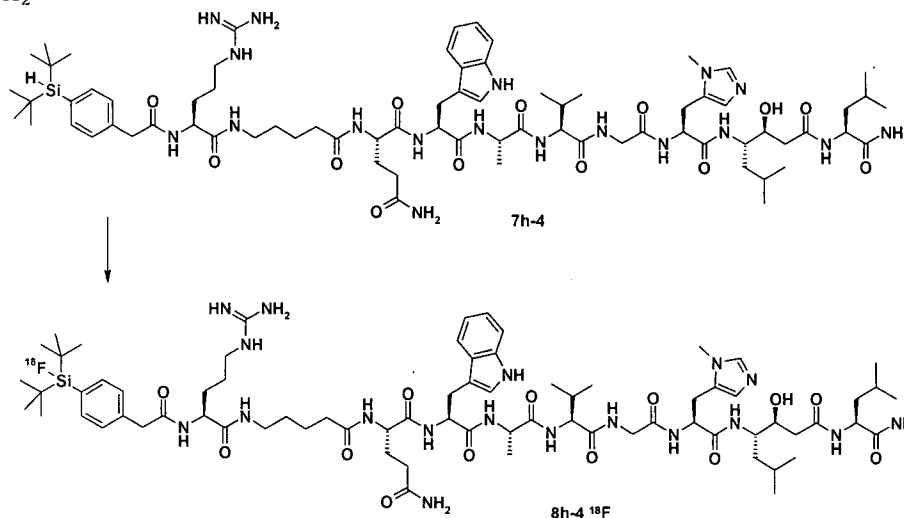


Una solución de 2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂ (2,0 mg) en DMSO anhidro (150 μl) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K₂CO₃ seco (2,30 GBq). Después de calentar a 110°C durante 20 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (ACE C18, gradiente 10 mM K₂HPO₄ en CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ en H₂O 5:95 - 95:5 en 7 min, 2,0 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 75%. La mezcla de reacción se diluyó con 4,0 ml de aluyente de HPLC (CH₃CN / H₂O (45:55) + 0,1% TFA). Esta solución se inyectó en una HPLC semi preparativa (columna: ACE C18, 250 × 10 mm, 5μ; CH₃CN / H₂O (45:55) + 0,1% TFA, isocrático, 3,0 ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado (455 MBq, 25% d.c.).

Radiosíntesis de 2-(4-(di-ter-butil[¹⁸F]fluorosi-

345

lil) fenil) acetil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

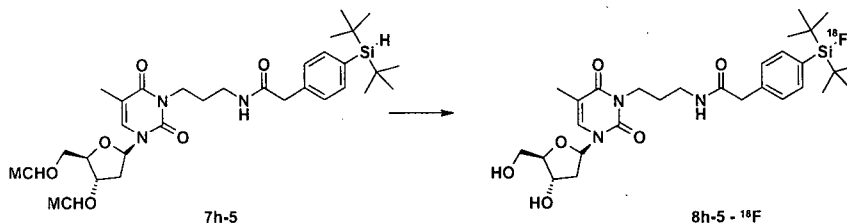


Una solución de 2-(4-(di-ter-butilsilil)fenil)acetil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂ (2,0 mg) en DMSO anhidro (150 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K₂CO₃ seco (257 MBq). Después de calentar a 110°C durante 20 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH₃CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (ACE C18, gradiente 10 mM K₂HPO₄ en CH₃CN / H₂O (7:3) / 10 mM K₂HPO₄ en H₂O 5:95 - 95:5 en 7 min, 2,0 ml/min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 85%. La mezcla de reacción se diluyó con 4,0 ml HPLC eluyente (CH₃CN / H₂O (45:55) + 0,1% TFA). Esta solución se inyectó en una HPLC semi preparativa (columna: ACE C18, 250 $\times$ 10 mm, 5 μ ; CH₃CN / H₂O (45:55) + 0,1% TFA, isocrático, 3,0 ml/min) y se recolectó el pico del producto deseado (55 MBq, 30% d.c.).

Radiosíntesis de 2-(4-(di-ter-butil-[¹⁸F]fluoro-

346

silil) fenil)-N-(3-(3-(4-hidroxi-5-(hidroximetil) tetrahidro-
furan-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidropirimidin-1(6H)-
il)propil)acetamida



5 Una solución de 2-(4-(di-ter-butilsilil) fenil)-N-(3-(3-(4-(1-metoxiciclohexiloxi)-5-((1-metoxiciclohexiloxi)metil) tetrahidrofuran-2-il)-5-metil-2,6-dioxo-2,3-dihidro-pirimidin-1(6H)-il)propil)acetamida (2,0 mg) en DMSO anhidro (150 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3

10 seco (4,03 GBq). Después de 20 min a 90°C se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (PRP-1, gradiente CH_3CN / H_2O 30:70 - 100:0 en 10 min, luego CH_3CN / H_2O 100:0 por 15 min, 1,0 ml/min). La suma de rendimientos

15 de los productos protegidos, monoprottegidos y desprotegidos determinada por HPLC fue de 68%. Para el paso de desprotección, la mezcla de reacción se diluyó con 9 ml de H_2O , luego se pasó a través de un cartucho Waters tC18 Sep-Pak light. El catucho se lavó con 2 x 5 ml de H_2O y luego se eluyó con

20 1,0 ml CH_3CN . Al eluato se agregó 0,5 ml de HCl 1N. Después de la incubación a AT por 5 min se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción

ZUR

de bencilo **13b** (6,0 mg) en DMSO anhidro (300 μ l) y AcOH (3 μ l) se agregó al complejo Kryptofix 222 / K_2CO_3 seco (3,4 GBq). Después de 15 min a temperatura ambiente se diluyó una alícuota de la mezcla de reacción con CH_3CN (1 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando una HPLC analítica (CH_3CN / H_2O 85:15 isocrático, 1,2 ml/min, t_R (producto) = 8,7 min). El rendimiento determinado por HPLC fue de 28%. El pico de el producto marcado como [^{18}F] se confirmó mediante coinyección.

10 Ejemplos de estabilidad hidrolítica

El grado de hidrólisis dependiente del tiempo de los compuestos de la fórmula química general II en donde F es un átomo de flúor del isótopo 19 en los compuestos de la fórmula química general I en donde X es un grupo hidroxilo se determinó a pH fisiológico (7,0). A partir de los datos cinéticos, se calculó la vida media hidrolítica ($t_{1/2}$) medida en horas [h] de los compuestos de la fórmula química general II, en donde F es un átomo de flúor del isótopo 19 (Tabla 1, Columna 2).

20 La relación de las vidas medias hidrolíticas de los compuestos de la fórmula química general II en donde F es un átomo de flúor del isótopo 19 y la vida media radioactiva del isótopo 18-F (1,83 horas) se define como la estabilidad relativa (Tabla 1, Columna 3).

25 Después de 6 horas, ya había decaído el 90% del isótopo

18-F. La fracción de compuestos intactos de la fórmula química general II en donde F es un átomo de flúor del isótopo 19, expresado como un %, se indica en la Tabla 1, Columna 4.

Los compuestos de la fórmula química general II en donde F es un átomo de flúor del isótopo 18 son considerados de utilidad en aplicaciones de PET si la estabilidad relativa de sus análogos que contienen un átomo de flúor del isótopo 19 excede un factor de cuatro y si al menos el 50% de estos compuestos permanecen intactos después de 6 horas bajo condiciones hidrolíticas a pH 7.

Los datos se enumeran en la Tabla 1

Afinidad de unión in vitro

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 -[Tir⁴]-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, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, inhibidor de

350

proteasa completo (Roche Diagnostics GmbH) y PEI 0,3%) para dar concentraciones finales de aproximadamente 100 $\mu\text{g/ml}$ de proteína y 40 mg/ml de esferas de PVT-SPA. El ligando ^{125}I -[Tir⁴]-bombesina se diluyó hasta 0,5 nM en solución amortiguadora de ensayo. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO para obtener soluciones madre 1 mM. Más adelante, se diluyeron en solución amortiguadora de ensayo hasta 8 pM - 1,5 μM .

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 fluorenilmetoxycarbonilo (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-prottegida) 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 el acoplamiento de RG--L₁--B₁-OH.

351

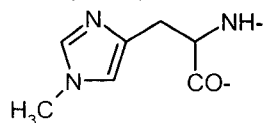
Después se condujo el ensayo de la siguiente manera:
Primero, se colocaron 10 μ l de solución del compuesto cuya
unión será evaluada en placas blancas de 384 cavidades (Op-
tiplate-384, Perkin-Elmer). A continuación, se agregaron 20
5 μ l de mezcla de GRPR/esferas de WGA-PVT y 20 μ l de la solu-
ción de ligando. Después de 90 minutos de incubación a tem-
peratura ambiente, se agregaron otros 50 μ l de solución
amortiguadora de ensayo, se selló la placa y se centrifugó
durante 10 min a 520xg a temperatura ambiente. Las señales
10 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 análi-
sis de datos GraFit (Erithacus Software Ltd.). Además, se
calculó la K_I basado en el valor de IC_{50} para el compuesto de
15 prueba, así como la K_D y la concentración del ligando ^{125}I -
[Tir⁴]-bombesina. Los experimentos se condujeron con mues-
tras por cuadruplicado.

Abreviaturas de aminoácidos

Todos los aminoácidos naturales se representaron con
20 códigos de 3 letras. A menos que se indique lo contrario,
todos los aminoácidos tienen configuraciones L.

Sta - estatina

His(3Me) - 3 - metilhisitidina



352

Ava - ácido 5-aminovalérico

AOC - ácido 8-aminooctanoico

tBuGly - t-butilglicina

tBuAla - t-butilalanina

5 β hLeu - β -homoleucina β hIle - β -homoisoleucinaLys(Me)₂ - ϵ -N,N-dimetilisina

DOA - ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoico

4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico

10 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

TABLA 1

15

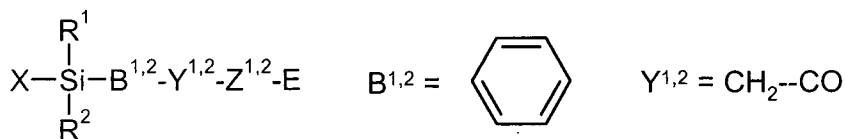
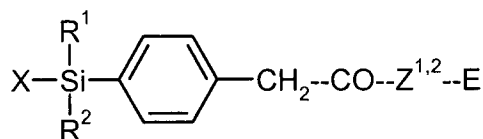
Compues- to	t _{1/2} [h]	estabili- dad rela- tiva	% intacto después de 6 hs
5b - F	24,7	13,5	82
4b - F	66,8	36,5	84
3b - F	76,4	41,8	94
3a - F	49,4	27,0	90
5a - F	10,9	6,1	66
4a - F	28,1	15,4	85
3c - F	99,9	54,6	95
4c - F	> 100,0	> 54,6	90

35

5c - F	59,0	32,2	92
3e - F	> 100,0	> 54,6	> 95
4e - F	43,3	23,7	89
5e - F	22,2	12,1	81
3d - F	> 100,0	> 54,6	> 95
4d - F	23,3	12,7	78
5d - F	20,0	10,9	78
5k - F	8,7	4,8	61
3k - F	19,2	10,7	79
3j - F	8,1	4,5	59
5j - F	3,5	1,9	31
3i - F	0,07	0,04	<< 1
22 - F	33,6	18,4	83
30a - 1F	13,8	7,5	71

Tabla 2

$X-Si(R^1)(R^2)-B^{1,2}-Y^{1,2}-Z^{1,2}-E$ (1c) ($X = HO, H$; $B^{1,2} = C_6H_4$)

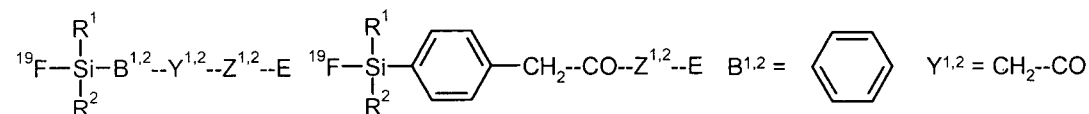


5	X	R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}
	-E					
1c-1	HO	i-Pr	i-Pr	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO Ava-	-Gln-Trp-Ala-Val-
						Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH ₂
1c-2	H	t-Bu	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO Ava-	-Gln-Trp-Ala-Val-

354

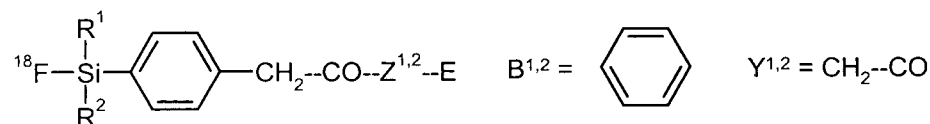
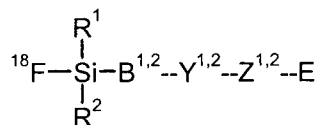
NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂1c-3 H t-Bu t-Bu C₆H₄ CH₂-CO Arg-Ava -Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂1c-4 H t-Bu t-Bu C₆H₄ CH₂-CO Arg-Ava -Gln-Trp-Ala-Val-5 Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂

Tabla 3

¹⁹F-Si(R¹)(R²)-B^{1,2}-Y^{1,2}-Z^{1,2}-E(IIB-c) (Y^{1,2} = CH₂-CO)

	R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}	E
10	IIB-c-1i-Pr	i-Pr	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino- 5-metilheptanoico -Leu-NH ₂
15	IIB-c-2t-Bu	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Ava-	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly- His(3Me)-4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-metilheptanoico - Cpa-NH ₂

Tabla 4

¹⁸F-Si(R¹)(R²)-B^{1,2}-Y^{1,2}-Z^{1,2}-E(IIB-c) (Y^{1,2} = CH₂-CO)

	R ¹	R ²	B ^{1,2}	Y ^{1,2}	Z ^{1,2}	E
20	IIA-c-2t-Bu	t-Bu	C ₆ H ₄	CH ₂ -CO	Ava	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA - ácido 4- amino-5-metilheptanoico - Cpa-NH ₂

25

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> Marcación con flúor radiactivo

5 <130> 53433AWO

10 <140>

<141>

15 <160> 11

20 <170> PatentIn version 3.1

<210> 1

25 <211> 7

<212> PRT

30 <213> mamífero

<220>

35 <221> CARACT_MISC

<222> (4)..(6) Seq ID 1: Gly (5) es N-metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);

40 Seq 2: His(6) es metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);

Seq 3: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);

Seq 4: His(6) es metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);

Seq 8: His(6) es metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);

45 Seq 17: 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);

Seq 32: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);

Seq 49: His(6) es N-metilado + 3 metilos y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);

50 Seq 50: His(6) es N-metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);

Seq 51: Gly (5) es N-metilado y AHMHxA entre His (6) y Leu(7);

Seq 82: His(6) es metilado, y FA4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);

Seq 90: His(6) es metilado, y 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);

Seq 91: 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);

386

Seq 101: His(6) es metilado, y ácido 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-metilheptanoico - entre His(6) y Leu(7);

<223>

5

<400> 1

10 Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5

<210> 2

15

<211> 6

<212> PRT

20 <213> mamífero

<220>

25

<221> CARACT_MISC

<222> (4)..(6) Seq 7: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado, Sta-Cpa después de His (6);

30 Seq 23: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);

Seq 27: Gly (5) es N-metilado y FA02010-Cpa después de His (6);

Seq 34: Trp(2) es DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa después de His(6) ;

35 Seq 35: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado y Sta-cpa después de His (6);

Seq 49: His(6) es N-metilado + 3 metilos y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);

Seq 72: Gly (5) es N-metilado, and 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);

Seq 73: Gly (5) es N-metilado, and Sta-Cpa después de His (6);

40 Seq 102: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado, y ácido 4-Am-5MeHpA-4-amino-5-metilheptanoico -Cpa después de His(6);

<223>

45

<400> 2

50 Gln Trp Ala Val Gly His
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

5 <213> mamífero

<220>

10 <221> CARACT_MISC

<222> (5)..(7) Seq 42: His(6) es metilado y Sta-Cpa después de His (6);

15 <223>

<400> 3

20 Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5

25 <210> 4

<211> 7

<212> PRT

30 <213> mamífero

35 <220>

<221> CARACT_MISC

<222> (5)..(7) Seq 53: Ala(5) es β Ala, His(6) es N-metilado, Cpa después de Phe(7);
Seq 59: Ala(5) es β Ala, His(6) es metilado, y Tha después de Phe(7);
Seq 60: Ala(5) es β Ala, His(6) es metilado, y Nle después de Phe(7);
Seq 64: Ala(5) es β Ala, His(6) es metilado, y Cpa después de Phe(7);

40

45 <223>

<400> 4

50 Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5

258

<210> 5
<211> 8
5 <212> PRT
<213> mamífero

10
<220>
<221> CARACT_MISC

15 <222> (6)..(8) Seq 54: Ala(5) es β Ala, y His(6) es N-metilado;
Seq 55: Ala(5) es β Ala, y His(6) es DHis;
Seq 65: Ala(5) es β Ala, y Val(4) es N-metilado;
Seq 66: Ala(5) es β Ala, Phe(7) es N-metilado;
Seq 67: Trp(2) es DTrp, y Ala(5) es β Ala;
20 Seq 68: Ala(3) es DAla, y Ala(5) es β Ala;
Seq 69: Val(4) es DVal, y Ala(5) es β Ala;
Seq 70: Ala(5) es DAla, y Phe(7) es DPhe;

<223>
25

<400> 5

30 Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6
35
<211> 8
<212> PRT
40 <213> mamífero

<220>
45
<221> CARACT_MISC

<222> (6)..(8) Seq 56: Ala(5) es β Ala, y Leu(7) es β hLeu;
Seq 71:
50
<223>

55 <400> 6

59

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

5
<210> 7
<211> 8
10 <212> PRT
<213> mamífero

15
<220>
<221> CARACT_MISC
20 <222> (6)..(8) Seq 57: Ala(5) es β Ala, y ILe(7) es β hIle;
<223>

25
<400> 7

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

30
<210> 8
<211> 8
35 <212> PRT
<213> mamífero

40
<220>
<221> CARACT_MISC
45 <222> (6)..(8) Seq 58: Ala(5) es β Ala, y Leu(7) es β hIleu , y Gly(8) es
tbuGly;
50 <223>

<400> 8
55

260

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

5 <210> 9
<211> 8
<212> PRT
10 <213> mamífero

15 <220>
<221> CARACT_MISC
<222> (6)..(8) Seq 61: Ala(5) es β Ala, His(6) es N-metilado, y Gly(8)
20 es tbuGly
<223>

25
<400> 9

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
30 1 5

<210> 10
35 <211> 8
<212> PRT
<213> mamífero
40

<220>
45 <221> CARACT_MISC
<222> (6)..(8)Seq 71:Ala(5) es β Ala, Ile(7) es β Ile, y Gly(8) es tbu-
Gly;
50 <223>
<400> 10

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
55 1 5

<210> 11

5 <211> 6

<212> PRT

10 <213> mamífero

<220>

15 <221> CARACT_MISC

<222> (4)..(6)Seq 77: His(5) es metilado, Sta entre His(5) y Leu(6);

20 <223>

<400> 11

25 Gln Trp Ala Val His Leu
1 5

30 <210> 12

<211> 7

<212> PRT

35 <213> mamífero

<220>

40 <221> CARACT_MISC

<222> (5)..(7)Seq 28: Gly (5) es N-metilado, 4-Am,5-MeHpA entre His(6)
y Gly(7), y Gly(7) es -tBuGly ;

45 Seq 30: Gly (5) es N-metilado, His(6) es metilado,Sta entre His(6) y
Gly(7) y Gly(7) es -tBuGly;

Seq 33: Trp (2) es DTrp, 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Gly(7) y Gly(7) es
-tBuGly;

50 Seq 43: His(6) es metilado,Sta entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -
tBuGly;

<223>

<400> 12

55 Gln Trp Ala Val Gly His Gly

362

```

1           5
<210>  13
5  <211>  7
   <212>  PRT
   <213>  mamífero
10
   <220>
15  <221>  CARACT_MISC
   <222>  (5)..(7) sEQ 36: Trp (2) es DTrp, Sta entre His(6) y Ala(7) y
   Ala(7) es tbuAla;
   Seq 74: Gly (5) es N-metilado, Sta después de His(6), y Ala(7) es tbuA-
20  la;
   Seq 75: Gly (5) es N-metilado, 4-Am,5-MeHpA después de His(6), y Ala(7)
   es tbuAla;
   <223>
25
   <400>  13
30  Gln Trp Ala Val Gly His Ala
   1           5
   <210>  14
35  <211>  6
   <212>  PRT
   <213>  mamífero
40
   <220>
45  <221>  CARACT_MISC
   <222>  (5)..(6) sEQ 52: Ala(5) es ßAla, His (6) es N-metilado, y Tha-Cpa
   después de His (6);
50  <223>
   <400>  14
55  Gln Trp Ala Val Ala His

```



1 5

5 <210> 15
<211> 7
<212> PRT
10 <213> mamífero

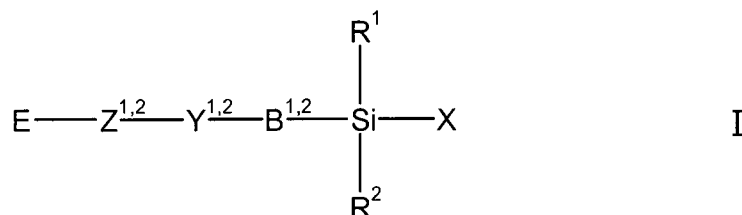
15 <220>
<221> CARACT_MISC
<222> (5)..(7) Seq 62: Ala(5) es β Ala, His (6) es N-metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;
20 Seq 63: Ala(5) es β Ala, His (6) es metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;
<223>

25 <400> 15
Gln Trp Ala Val Ala His Gly
30 1 5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula química general

I



5 en donde

X representa un grupo saliente adecuado para fluoración seleccionado entre el grupo que comprende hidrógeno y OR^3 , en donde R^3 representa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alqueno, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ alquino, arilo, heteroarilo o aralquilo,

10 R^1 y R^2 se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal y ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo,

$-\text{B}^1-$ se selecciona entre el grupo que comprende $-\text{[CH}_2\text{]}_m-$ $\text{D-[CH}_2\text{]}_n\text{-A-}$,

15 en donde n y m son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

$-\text{D-}$ representa una unión, $-\text{S-}$, $-\text{O-}$ o $-\text{NR}^4-$,

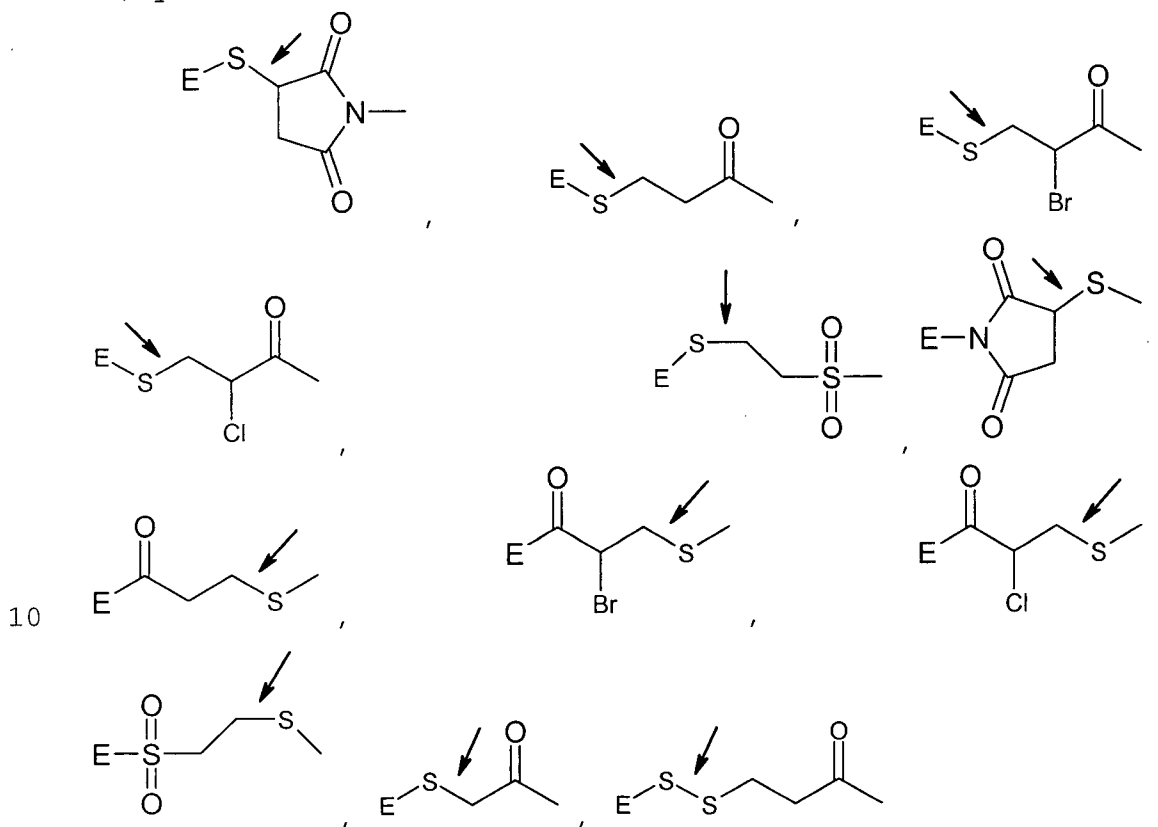
en donde R^4 representa hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

20 **A** representa alquilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo,

$\text{E-Z}^1\text{-Y}^1-$ representa una porción seleccionada entre el

grupo que comprende $\text{EO}-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{ENR}^5-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{EC}(=\text{O})-\text{O}-$,
 $\text{EC}(=\text{O})-\text{NR}^5-$, $\text{ENR}^5-\text{SO}_2-$, $\text{ESO}_2-\text{NR}^5-$, $\text{E}-\text{O}-$, $\text{E}-(\text{S})_p-$, $\text{E}-\text{NR}^5-$,
 $\text{ENR}^6\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^7-$, $\text{ENR}^6-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7-$, $\text{ENR}^6\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^7-$, $\text{ENR}^6-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^7-$,
 $\text{EO}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $\text{EOC}(=\text{O})-\text{O}-$, $\text{EOC}(=\text{S})-\text{O}-$, $\text{EO}-\text{C}(=\text{S})\text{O}-$,

5 en donde el enlace simple largo que se muestra explícitamente en las Fórmulas precedentes es el enlace entre Z^1 y Y^1 , y



en donde las flechas que figuran en las Fórmulas precedentes indican el enlace entre Z^1 y Y^1 ,

R^5 , R^6 y R^7 representan, en forma independiente, hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo lineal o ramificado,

p es cualquier número entero entre 1 y 3, y

en donde **E-Z¹**- es un radical agente de direccionamiento
y **E**- es una biomolécula,

o

5 **-B²**- representa un C₁-C₁₀ alquil-, -aril- sustituido o
no sustituido o -heteroarilo- sustituido o no sustituido,

-Y²- se selecciona entre el grupo que comprende una
unión, -C(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-(CH₂)_d-, -S(=O)-, -C(=O)-C≡C-,
-C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -
10 NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-, -
C₁-C₆-cicloalquil-, -alquenil-, -heterocicloalquil-, -aril-
sustituido o no sustituido, -heteroaril- sustituido o no
sustituido, -aralquil-, -heteroaralquil-, -alquiloxi-, -
ariloxi-, aralcoxi -NR¹³-SO₂-, -SO₂-NR¹³-, -O-C(=O)-NR¹³-, -
15 NR¹²-C(=O)-NR¹³-, -NH-NH- o -O-NH-,

en donde d es un número entero de 1 a 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número en-
tero entre 0 y 5,

-D- representa una unión, - S-, -O- o -NR⁹-,

20 en donde R⁹ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo, arilo,
heteroarilo o aralquilo,

p es un número entero de 1 a 3,

 R¹⁰ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, entre
el grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o
25 no sustituido lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y

262

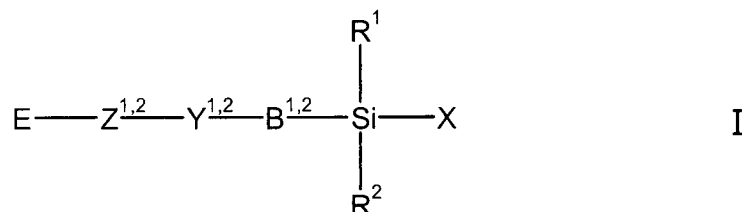
aralquilo y

R^{13} representa hidrógeno, C_1 - C_{10} alquilo sustituido o no sustituido lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo,

5 en donde **E-Z²**- es un agente de direccionamiento radical, en donde **E** es una biomolécula y **Z²** representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende una unión y un separador, en donde el separador es una secuencia de aminoácidos natural o artificial o un grupo no aminoácido.

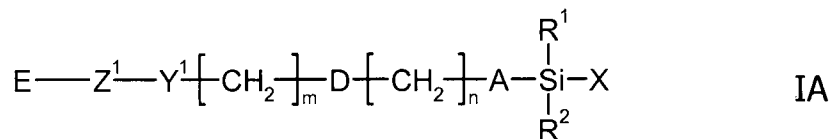
10 y una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual



15

es

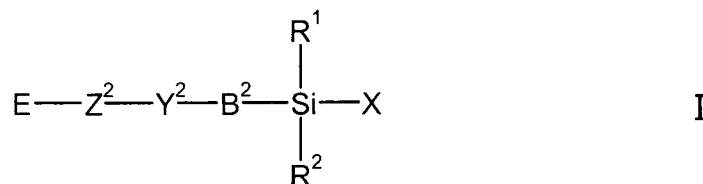


en donde:

20 **X, R¹, R², A, n, m, D y E-Z¹-Y¹** tienen los mismos valores que en la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, y

$E-Z^1$ es un radical agente de direccionamiento y $E-$ es una biomolécula.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual



5

es

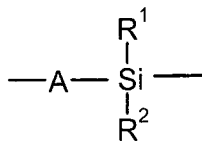


en donde

$X, E, Z^2, Y^2, A, n, m, y D$ tienen los mismos valores que en la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

10

$-L-$ es



en donde R^1 y R^2 se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo lineal o ramificado, arilo, heteroarilo o aralquilo,

15

A representa a C_1-C_{10} alquilo, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido, y

$-Y^2-$ es un grupo funcional o una cadena que contiene un grupo funcional que conecta $-L-$ to $-Z^2-$ y que se selecciona entre el grupo que comprende una unión, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-(CH_2)_d-$,

20

26d

-SO-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-
D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-,

-NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-, -NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-
C(=S)-, -C₁-C₆ cicloalquil-, -NR¹³SO₂-, -SO₂NR¹³-, OC(=O)-NR¹³-
5 , -NR¹²C(=O)NR¹³-, -NH-NH-, y -O-NH-,

en donde d es un número entero de 1 a 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número entero
entre 0 y 5,

-D- representa una unión, -S-, -O- o -NR⁹-,

10 en donde R⁹ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo, arilo,
heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3,

R¹⁰ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, entre
el grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o
15 no sustituido lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y
aralquilo, y

R¹³ representa hidrógeno, C₁-C₆ alquilo sustituido o no
sustituido lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, hetero-
cicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

20 4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones precedentes en el cual el grupo saliente, X
se selecciona entre el grupo que consiste de hidrógeno o OR³

en donde R³ es hidrógeno, (C₁-C₁₀)alquilo, C₁-C₁₀ alque-
nilo o C₁-C₁₀ alquinilo.

25 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las rei-

370

vindicaciones precedentes en el cual R^3 es hidrógeno, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquenoilo o C_1-C_6 alquinilo.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual R^3 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo.

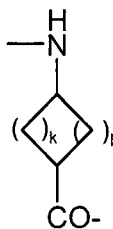
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual R^1 y R^2 son, en forma independiente, C_2-C_5 alquilo ramificado.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual R^1 y R^2 se seleccionan entre el grupo que comprende iso-propilo, ter-butilo e isobutilo.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual $-Y^{1,2}-$ se selecciona entre el grupo que comprende $-C(=O)-$ y $-SO_2-$

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $-Z^2-$ es una secuencia de aminoácidos que comprende dos (2) a veinte (20) residuos de aminoácidos.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $-Z^2-$ es Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me) $2-\beta$ -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 es 0-4.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $-Z^2-$ es una porción no aminoacídica seleccionada entre el grupo que comprende

5 $-C(=O)-(CH_2)_p-NH-$, donde p es un entero de 2 a 10, y-

$C(=O)-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-NH-$,

en donde q es un número entero seleccionado entre 0 y 5,

$-NH-$ cicloalquil-CO- en donde cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, más preferentemente cicloalquilo

10 C_6 , 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

15 número entero entre 1 y 4,.

13.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la biomolécula E se selecciona del grupo que comprende péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas y oligonucleótidos.

20 14.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el radical agente de direccionamiento $-Z^1-E$ es $-NR'-$ péptido, $-NR'-(CH_2)_n-$ pépti-

do, $-NR'$ - moléculas pequeñas, $-NR'-(CH_2)_n$ - moléculas pequeñas, $-NR'$ - oligonucleótido o $-NR'-(CH_2)_n$ -oligonucleótido en donde R' se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo,

5 n comprende entre 1 y 6.

15.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la biomolécula E es un péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos.

10 16.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la biomolécula E puede ser un péptido que se selecciona del grupo que comprende somatostatina y derivados de la misma y péptidos relacionados, péptidos específicos del receptor de somatostatina, el neuropéptido Y y derivados del mismo y péptidos relacionados,
15 el 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 epidérmico (EGF de distintos orígenes), factor de crecimiento de insulina (IGF)
20 e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$), agonistas y antagonistas de LHRH, factores de crecimiento transformantes, en particular TGF- α ; angiotensina; péptidos del receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) y los análogos del mismo; neurotensina y los análogos de la misma, hormona de
25 liberación de tirotropina, péptido activador de la adenilato

ciclasa (PACAP) y los péptidos relacionados con el mismo, quimioquinas, sustratos e inhibidores de metaloproteinasa de la matriz de la superficie celular, prolactina y los análogos de la misma, factor de necrosis tumoral, interleuquinas
 5 (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), interferones, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y los péptidos relacionados con el mismo.

17.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la biomolécula E es bombesina, somatostatina o neuropéptido Y₁ y análogos de los
 10 mismos.

18.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la biomolécula E comprende análogos de bombesina que tienen la secuencia III o IV:

15 AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type A) III, con
 T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH
 AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)
 AA₂ = Trp, D-Trp
 AA₃ = Ala, Ser, Val
 20 AA₄ = Val, Ser, Thr
 AA₅ = Gly, (N-Me)Gly
 AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)
 AA₇ = Sta, Análogos e isómeros de estanina, 4-Am, 5-MeHpA, 4-Am, 5-MeHxA y aminoácidos γ-sustituidos
 25 AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met,

374

Nle, iso-Bu-Gly

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (type B) IV, con:

T₁ = T₂ = H, T₁ = H, T₂ = OH, T₁ = CH₃, T₂ = OH

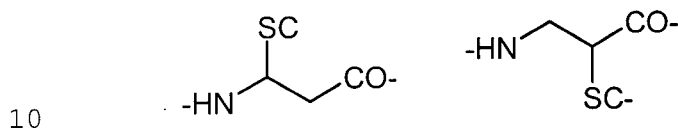
AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)

5 AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

AA₅ = βAla, β²- y β³-aminoácidos como se indica a continuación



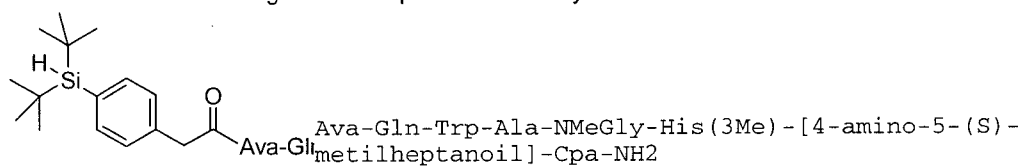
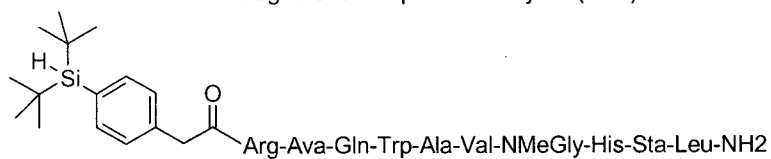
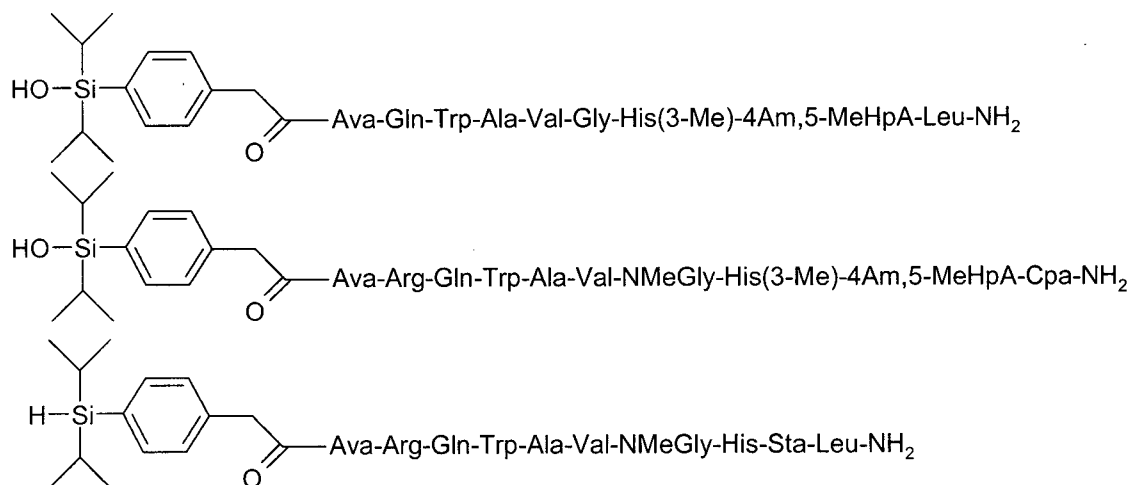
en donde SC representa una cadena lateral hallada en aminoácidos proteinogénicos y homólogos de aminoácidos proteinogénicos,

AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)

15 AA₇ = Phe, Tha, Nal,

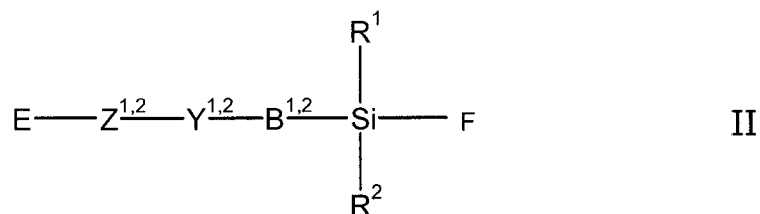
AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly.

19.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes que se selecciona entre



20.-Un compuesto que tiene la Fórmula química general

5 II

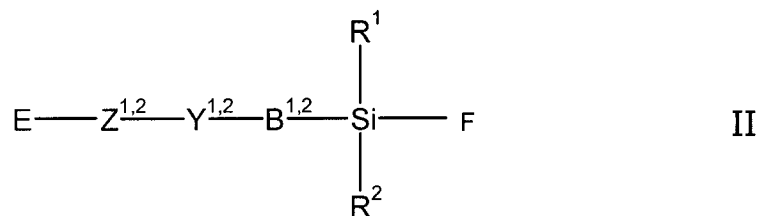


en donde $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$, E, R^1 y R^2 tienen los mismos valores que en la fórmula I ,

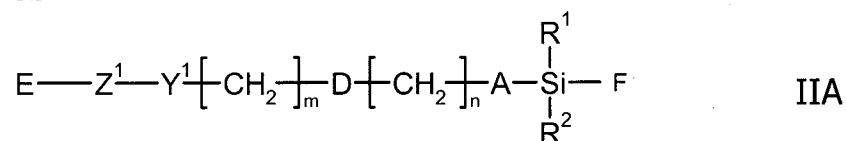
F es isótopo de flúor en donde F se selecciona entre

un isótopo radioactivo o no radioactivo,
y una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico
u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida,
solvato y prodroga del mismo.

- 5 21.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20,
en el cual



es

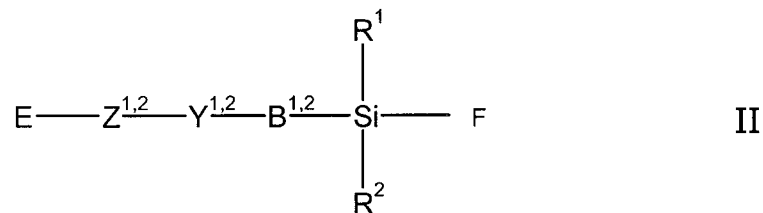


- 10 F es isótopo de flúor en donde F se selecciona entre un
isótopo radioactivo o no radioactivo,

R^1 , R^2 , A, n, m, D y $\text{E}-\text{Z}^1-\text{Y}^1$ tienen los mismos valores
que en la fórmula I precedente, y

- 15 $\text{E}-\text{Z}^1-$ es un radical agente de direccionamiento, en don-
de E es una biomolécula.

22.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20,
en el cual

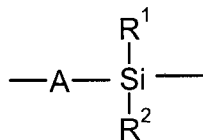


tiene el siguiente significado



en donde

F es isótopo de flúor en donde F se selecciona entre un
5 isótopo radioactivo o no radioactivo,



-L- es

en donde R^1 y R^2 se seleccionan, en forma independien-
te, entre el grupo que comprende hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alquilo
lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo y

10 A representa alquilo, arilo sustituido o no sustituido
o heteroarilo sustituido o no sustituido,

-Y²- es un grupo funcional o una cadena que contiene un
grupo funcional que conecta -L- a -Z²- y que se selecciona
entre el grupo que comprende una unión, -C(=O)-, -SO₂-,

15 -C(=O)-(CH₂)_d-, -SO-, -C(=O)-C≡C-, -C(=O)-[CH₂]_m-D-
[CH₂]_n-, -SO₂-[CH₂]_m-D-[CH₂]_n-, -O-C(=O)-, -NR¹⁰-, -O-, -(S)_p-,
-NR¹²-C(=O)-, -NR¹²-C(=S)-, -O-C(=S)-,

-C₁-C₆ cicloalquil-, -alquenil-, -heterocicloalquil-,
aril- sustituido o no sustituido,

20 -heteroarilo sustituido o no sustituido, -aralquil-, -
heteroaralquilo, -alquiloxi-, ariloxi-, -aralquiloxi-, -
aril-, -NR¹³SO₂-, -SO₂NR¹³-, OC(=O)-NR¹³-, -NR¹²C(=O)NR¹³-, -NH-
NH-, y -O-NH-,

378

en donde d es un número entero de 1 a 6,

m y n son, en forma independiente, cualquier número entero entre 0 y 5,

-D- representa una unión, -S-, -O- o -NR⁹-,

5 en donde R⁹ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3,

R¹⁰ y R¹² se seleccionan, en forma independiente, entre el grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o
10 no sustituido o lineal o ramificado, arilo, heteroarilo y aralquilo, y

R¹³ representa hidrógeno, C₁-C₁₀ alquilo sustituido o no sustituido, lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

15 **E-Z²**- es un radical agente de direccionamiento, en donde **E** es un agente de direccionamiento y **Z²** representa una porción seleccionada entre el grupo que comprende una unión y un separador, en donde el separador es una secuencia de aminoácidos natural o artificial o un grupo no aminoácido y

20 **E** es una biomolécula.

23.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 - 22 en el cual F = ¹⁸F.

24.El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 - 23 que se selecciona entre

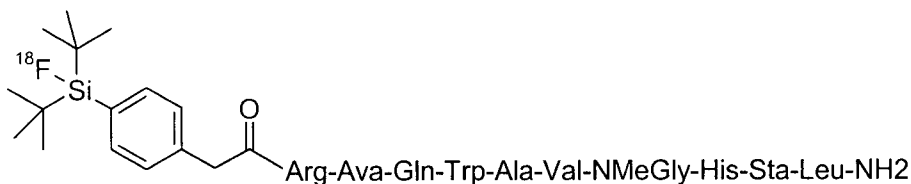
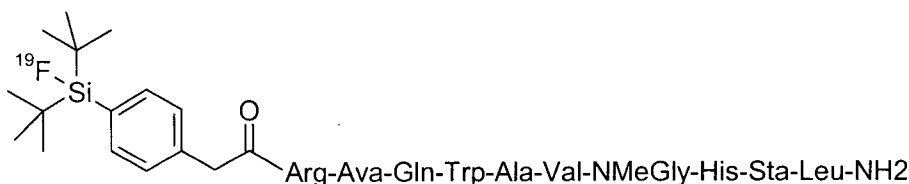
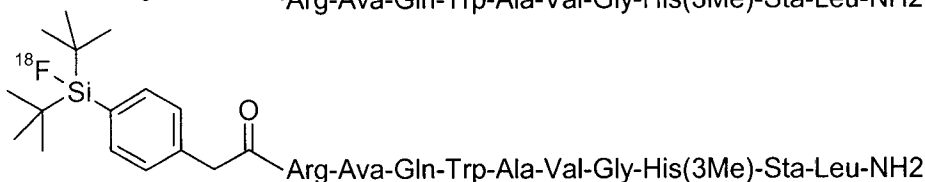
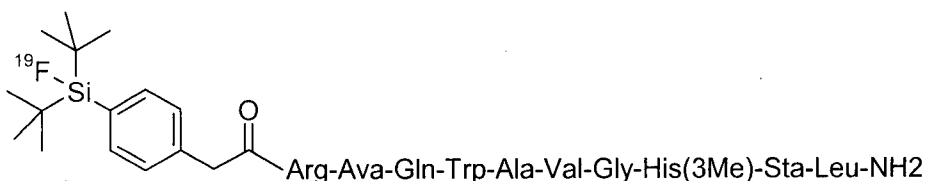
25 • IIA-c-2: ¹⁸F-Si(tBu)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂,

- IIB-c-1: ¹⁹F-Si(iPr)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Leu-NH₂,

- IIB-c-2: ¹⁹F-Si(tBu)₂-C₆H₄-CH₂-CO-Ava--Gln-Trp-Ala-Val-

5 NMeGly-His(3Me)-4-Am, 5-MeHpA-Cpa-NH₂.



Ácido [4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético

2-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-etanol

Ácido 4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-benzoico

10 [4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-metanol

3-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-1-ol

ácido 3-[4-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propiónico

3-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-1-ol

ácido 3-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propiónico

2-[3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-etanol

ácido [3-(Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético

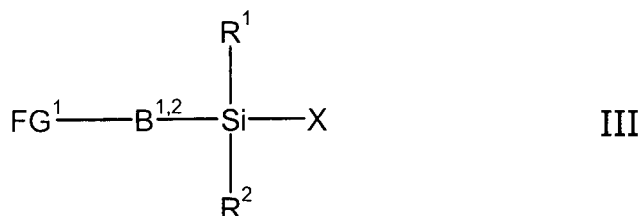
ácido [4-(Fluoro-di-iso-butil-silanil)-fenil]-acético y

ácido 4-(Fluoro-di-iso-butil-silanil)-benzoico

5 en donde fluoro significa ^{18}F o ^{19}F .

25. Un compuesto que tiene la Fórmula química general

III



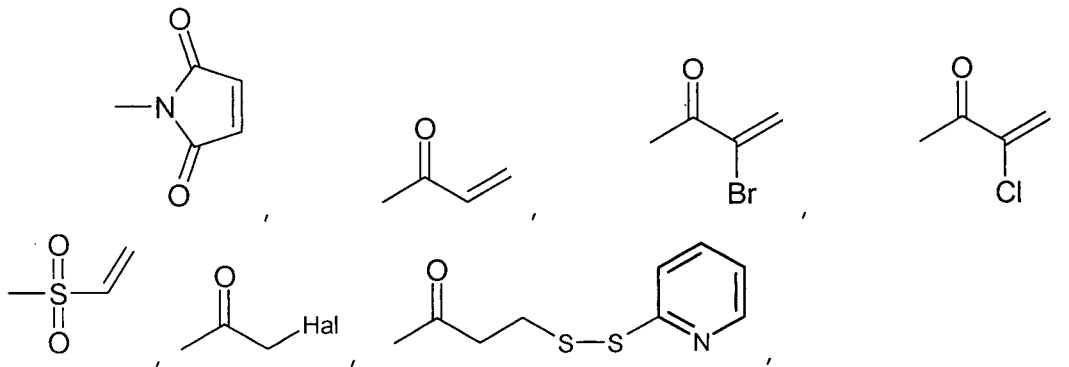
en donde

10 FG^1 - representa $-\text{OH}$, $-\text{Hal}$, $-\text{N}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{NHR}^5$, $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$, $-\text{O}=\text{C}=\text{N}$, $-\text{S}=\text{C}=\text{N}$,

$-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Arilo}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Alquilo}$, $-\text{SO}_2-\text{Hal}$, $-\text{S}_3\text{H}$, $-\text{SH}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Hal}$,

$-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-\text{Hal}$,

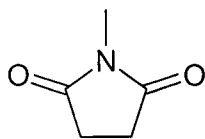
15



en donde Hal representa un átomo de halógeno, y

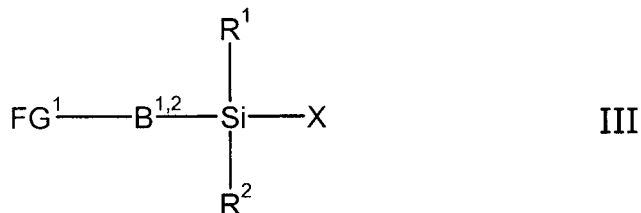
R^8 representa hidrógeno, C_1-C_{10} alquilo, C_2-C_{10} alqueni-

lo, aralquilo o

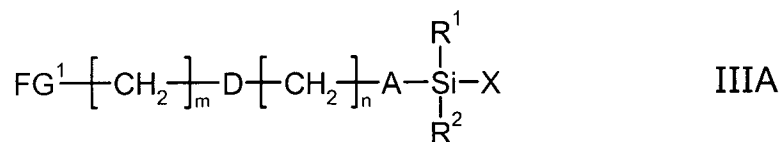


y en donde X , R^1 , R^2 y $B^{1,2}$ tienen los mismos valores que en la fórmula I.

5 26.El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, que



es



10 en donde X , R^1 , R^2 , A , D , m y n tienen los mismos valores que en la fórmula IA y FG^1 tiene el mismo significado que en la fórmula III.

27.Un compuesto que se selecciona entre

- ácido (di-ter-butil-hidroxi-silanil)-acético
- 15 • ácido [4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-acético
- ácido [4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-acético
- ácido (4-Diisopropilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-Diisopropilsilanil-fenil)-acético

382

- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-fenil]-acético
- ácido 4-Diisopropilsilanil-benzoico
- ácido 4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-benzoico
- 5 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-Diisopropilsilanil-benzoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxi-diisopropil-silanil)-benzoico
- ácido 3-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico
- 10 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(4-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico
- ácido 3-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 3-(3-Diisopropilsilanil-fenil)-propiónico
- 15 • ácido (3-Diisopropilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (3-Diisopropilsilanil-fenil)-acético
- ácido (4-Diisobutilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido (4-Diisobutilsilanil-fenil)-acético
- 20 • Diisobutilsilanil-fenil)-acético
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido [4-(Hidroxi-diisobutil-silanil)-fenil]-acético
- ácido [4-(Hidroxi-diisobutil-silanil)-fenil]-acético
- ácido 4-Diisobutilsilanil-benzoico
- 25 • ácido 4-(Hidroxi-diisobutil-silanil)-benzoico

- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-Diisobutylsilanil-benzoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-(Hidroxi-diisobutil-silanil)-benzoico
- 5 • ácido 4-[3-(Etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 4-[3-(Etoxi-diisopropil-silanil)-propilcarbamoil]-butírico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[Diisobutil-10 (4-fenil-butoxi)-silanil]-pentanoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-[(4-Poliestiren-metoxi-benciloxi)-diisobutil-silanil]-pentanoico
- 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(Poliestiren-metoxi-diisobutil-silanil)-pentanoico
- 15 • 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de ácido 5-(Poliestiren-etoxi-diisobutil-silanil)-pentanoico.

28. Un método para producir un compuesto que tiene la Fórmula química general I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula general III, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 25 - 27, con un compuesto de general Fórmula IV:



en donde

25 FG^2 tiene el significado dado precedentemente para FG^1 ,

y E tiene el mismo significado definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19.

29. Un método para producir un compuesto que tiene la Fórmula química general II, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24 en el cual X es F, en donde F es un isótopo de flúor, y dicho método que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto que tiene la Fórmula química general I con un agente de fluoración.

30. El método de acuerdo con la reivindicación 29 en el cual el paso de hacer reaccionar es a una temperatura de reacción de 80°C o menos.

31. El método de acuerdo con la reivindicación 30 en el cual la temperatura de reacción es 50°C o menos.

32. Un compuesto que se selecciona entre
- 15 • ácido [4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-acético
 - 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-etanol
 - ácido 4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-benzoico
 - [4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-metanol
 - 20 • 3-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-1-ol
 - ácido 3-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propiónico
 - 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-iso-propil-silanil)-fenil]-propan-
 - 25 1-ol

- ácido 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-
propiónico
- 2-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-etanol
- ácido [3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-
5 acético
- ácido [4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-butil-silanil)-fenil]-
acético
- ácido 4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-butil-silanil)-benzoico
- N-(3-([¹⁸F]Fluoro-dimetilsilil)propil)bifenil-4-
10 carboxamida
- N-(3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propilsilil)propil)bifenil-4-
carboxamida
- [¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-
iloxi)-etil]-fenil}-silano
- 15 • [¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-{4-[2-(tetrahidro-piran-2-
iloxi)-etil]-fenil}-silano
- 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-acetil-
Val-βAla-Phe-Gly-NH₂;
- 3-[3-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-
20 propanil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂;
- 2-[4-([¹⁸F]Fluoro-di-*iso*-propil-silanil)-fenil]-acetil-
Ala-Gln-Trp-Gly-His(3-Me)-FA1010-Leu-NH₂
- acetato de 2-(di-*ter*-butil-[¹⁸F]fluorosilil)bencilo
- 2-(di-*ter*-butil-[¹⁸F]fluorosilil)acetato de bencilo
- 25 • 1-(Di-*ter*-butilfluorosilil)acetil-Val-βAla-Phe-Gly-NH₂

- N-Bencil-2-(4-(di-ter-butyl[¹⁸F]fluorosilil)fenil)acetamida
- N-Bencil-2-(4-(di-ter-butyl[¹⁸F]fluorosilil)fenil)acetamida
- 5 • 2-(4-(Di-ter-butyl[¹⁸F]fluorosilil)fenil)acetil-Ala-Gln-Trp-Gly-His(3-Me)-FA1010-Leu-NH₂

33. Una composición que comprende un compuesto que tiene la Fórmula química general I o II una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo.

34. La composición de acuerdo con la reivindicación 33, que además comprende un vehículo, diluyente, coadyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 35. Un método de detección de imágenes que comprende el paso de introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado que tiene la Fórmula química general II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo y detectar imágenes de dicho paciente.

36. Un conjunto de elementos (kit) que comprende un recipiente que contiene una cantidad predeterminada del compuesto que tiene la Fórmula química general I de acuerdo con

25

cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga.

5 37. Un compuesto que tiene la Fórmula química general I o II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para su uso como
10 medicamento.

 38. Un compuesto que tiene la Fórmula química general II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster,
15 amida, solvato y prodroga del mismo para su uso como agente de detección de imágenes de diagnóstico.

 39. Un compuesto que tiene la Fórmula química general II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 - 24, o una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster,
20 amida, solvato y prodroga del mismo para su uso como agente de imagen para tomografía por emisión de positrones (PET).

 40. El uso del compuesto que responde a cualquiera de las Fórmulas químicas generales I o II de acuerdo con
25 cualquiera de las reivindicaciones 1 - 24, o de una sal far-

208

macéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo, para la elaboración de un medicamento.

41. El uso del compuesto que responde a cualquiera
5 de las Fórmulas químicas generales I o II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 24, o de una sal farmacéuticamente aceptable de un ácido inorgánico u orgánico del mismo, un hidrato, complejo, éster, amida, solvato y prodroga del mismo para la elaboración de un agente de diagnóstico por imágenes.
10

42. El uso de acuerdo con la reivindicación 41 en el cual el agente de obtención de imágenes de diagnóstico es para tomografía por emisión de positrones.

43. El uso de acuerdo con la reivindicación 41 para
15 la elaboración de un agente de obtención de imágenes de diagnóstico para tomar imágenes de un tejido en un sitio blanco usando el agente de obtención imágenes

44. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 41 -43 para obtener imágenes de tumores, imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas,
20 tales como esclerosis múltiple o enfermedad de Alzheimer, o imágenes de enfermedades relacionadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento de tumores sólidos y la artritis reumatoide.

388

Rad

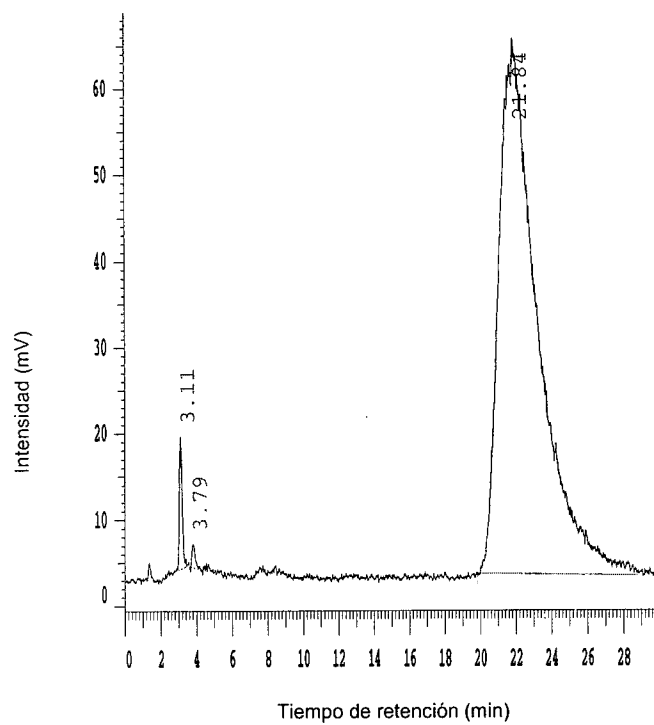


Fig 1A

UV

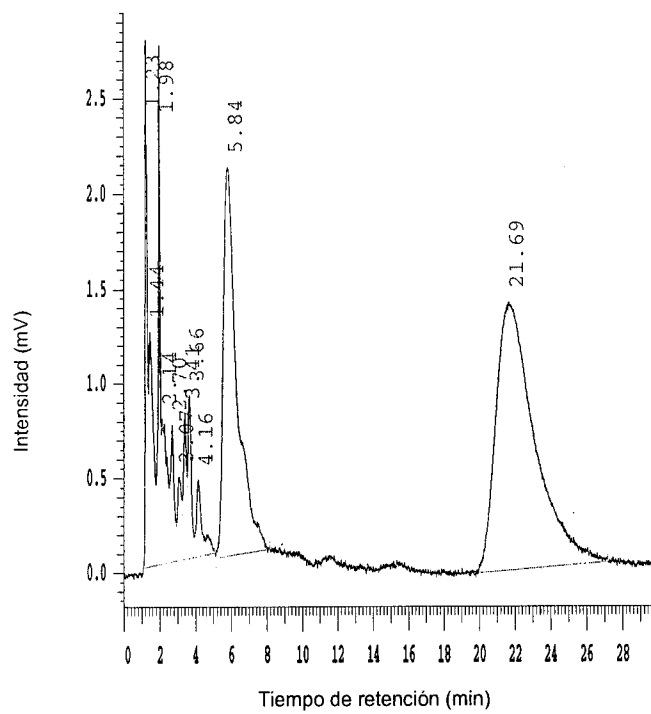


Fig. 1B

3910

Superposición

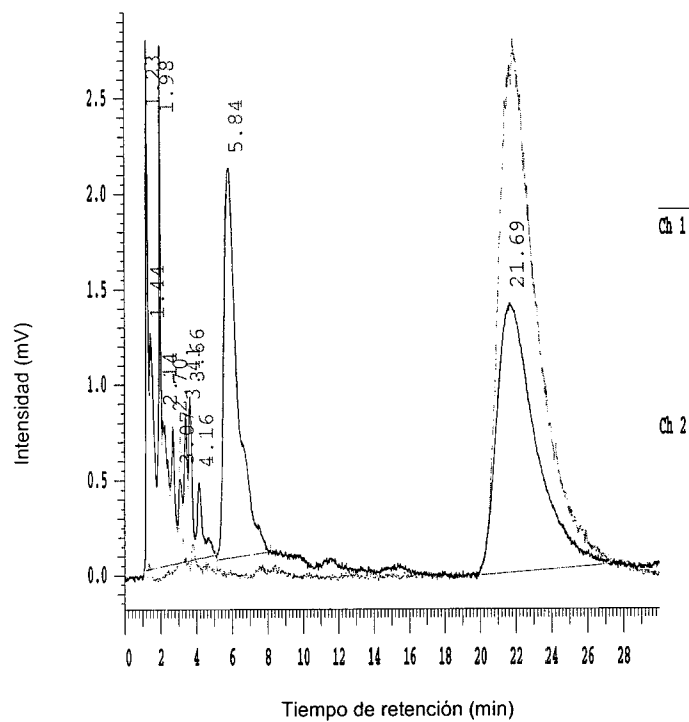


Fig. 1C

Rad

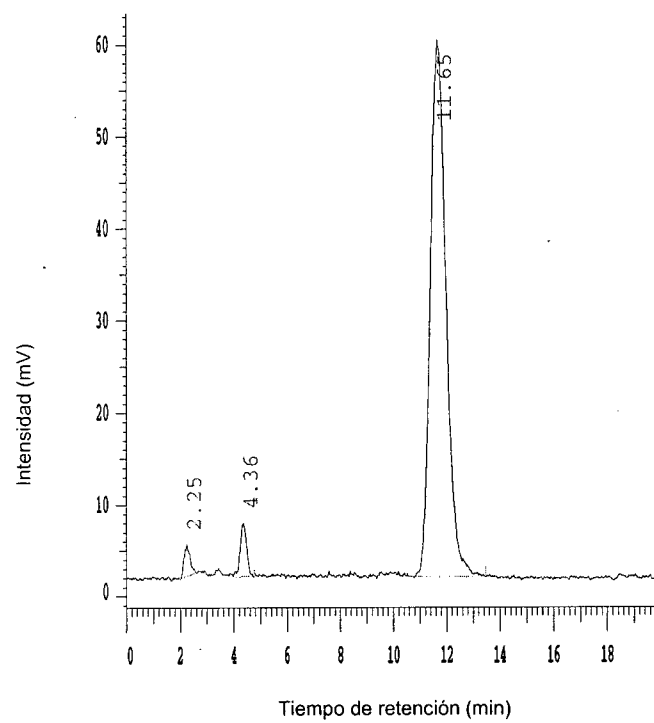


Fig. 2A

24/1

UV

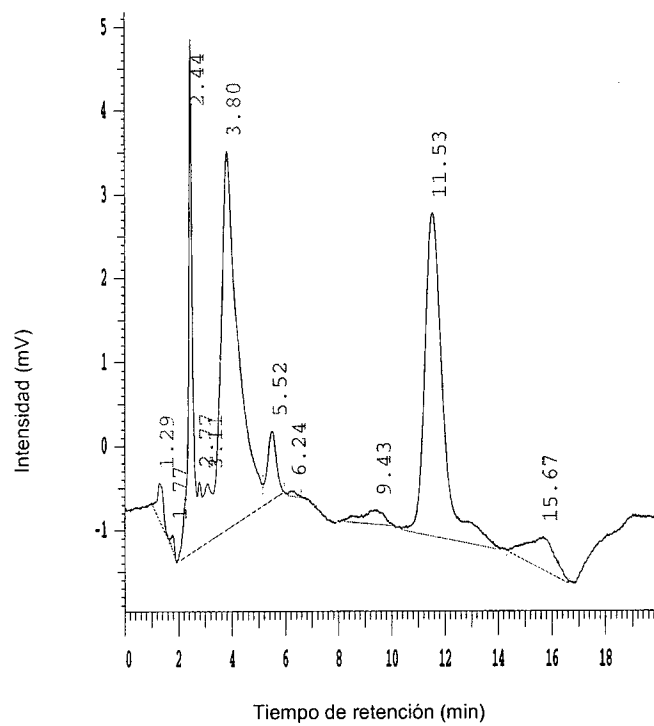


Fig. 2B

Superposición

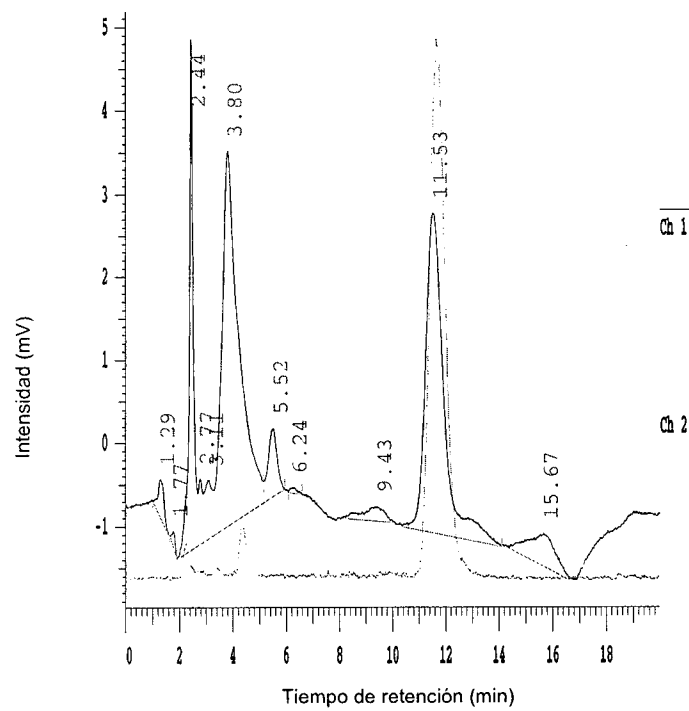


Fig. 2C

Rad

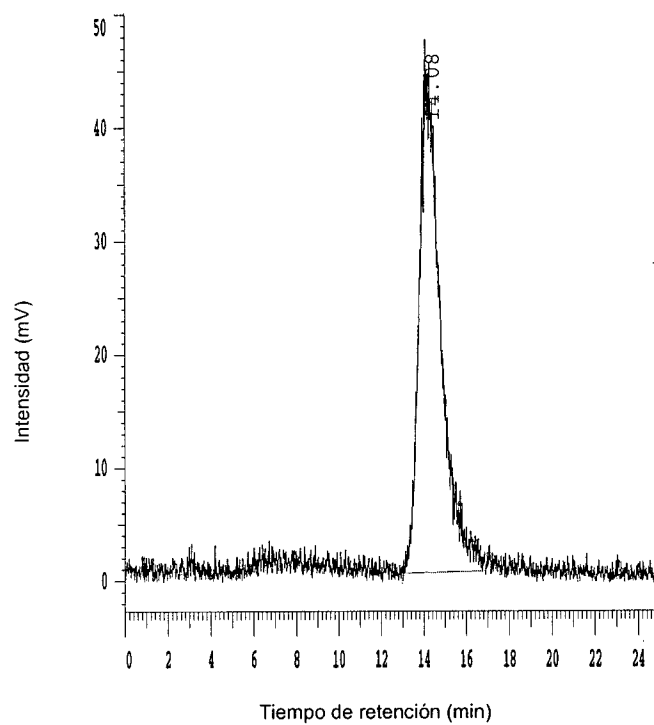


Fig. 3A

UV

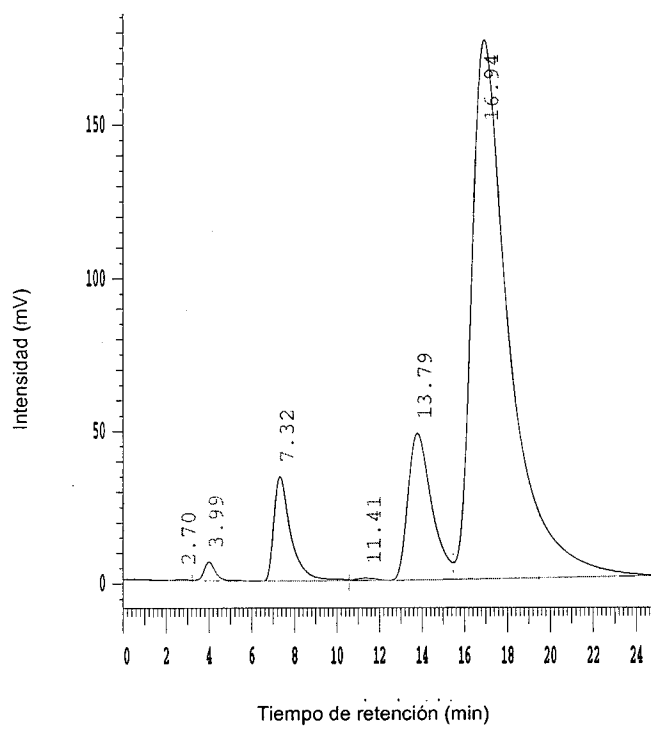


Fig. 3B

Superposición

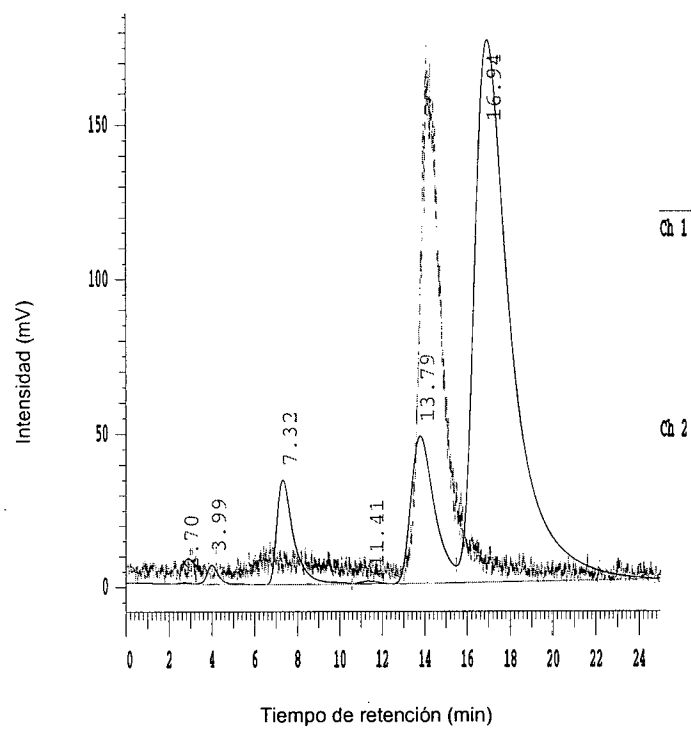


Fig. 3C

393

394

Bayer HealthCare

Bayer Schering Pharma

24 de marzo de 2009

Telefax Nº: 0 0041-22338 8270

Nº de página(s): 1

OFICINA INTERNACIONAL DE WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Ginebra 20

PCT/EP 2007/008044

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al.

Solicitud de registro de cambios de acuerdo con la regla PCT 92bis.

El inventor/solicitante VOIGTMANN, Ulrike se ha casado. Su nuevo nombre es:

RÖHN, Ulrike

La nueva dirección del inventor/solicitante LEHMANN, Lutz es:

Rottscheidter Str. 32
42329 Wuppertal
DE

Mediante la presente se solicita el registro de los cambios.

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

(firmado)

(firmado)

Patents & Licensing

Patents & Licensing

Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



90B

Telefax No.: 0 0041-22338 8270

No. of Page(s): 1

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
34, CHEMIN DES COLOMBETTES

1211 GENEVA 20

23. März 2009

53433A -WO

KLA/CB/si(DK)

PCT/EP2007/008044

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft et al.

Bayer Schering Pharma AG

Patents & Licensing

Request for registration of changes according to rule 92bis PCT:

Postal address:
13342 Berlin, Germany
Visitor's address:
Müllerstraße 178
13353 Berlin, Germany

The inventor/applicant VOIGTMANN, Ulrike has married. Her new name is.

Tel. +49 (0)214-30-7 11 66
Fax +49 (0)30-468-1 20 58
www.bayerscheringpharma.de

RÖHN, Ulrike

Board of Management:
Andreas Fibig,
Chairman of the Board
Werner Baumann
Andreas Busch
Ulrich Köstlin
Kemal Malik
Gunnar Riemann

The new address of the inventor/applicant LEHMANN, Lutz is

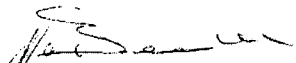
Chairman of the
Supervisory Board:
Werner Wenning

Rottscheidter Str. 32
42329 Wuppertal
DE

It is hereby requested to register the changes.

Registered Office:
Berlin
Local Court Charlottenburg
93 HRB 283

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft


Patents and Licensing


Patents and Licensing

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

27 March 2009 (27.03.2009)

Applicant's or agent's file reference

53433AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2007/008044

International filing date (day/month/year)

07 September 2007 (07.09.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

VOIGTMANN, Ulrike
Boyenstrasse 42
10115 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

RÖHN, Ulrike
Boyenstrasse 42
10115 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☒ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

Facsimile No. +41 22 338 89 75

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 178
13353 Berlin
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

27 March 2009 (27.03.2009)

Applicant's or agent's file reference

53433AWO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP2007/008044

International filing date (day/month/year)

07 September 2007 (07.09.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

☒ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address

LEHMANN, Lutz
Bornemannstr. 6
13357 Berlin
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person

☐ the name

☒ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address

LEHMANN, Lutz
Rottscheidter Str. 32
42329 Wuppertal
Germany

State of Nationality

DE

State of Residence

DE

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☐ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☐ the designated Offices concerned

☒ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Righetto Norbert

e-mail pt05.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 89 75

- 4018
- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 10 de abril de 2008 (10.04.2008)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2008/040441 A3**
-

(51) **Clasificación internacional de patentes:**

C07K 1/13 (2006.01) **A61K 51/04** (2006.01)
C07F 7/02 (2006.01) **C07B 59/00** (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01) **A61K 31/695** (2006.01)

(21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2007/008044

(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:**

06076823.1 del 02 de octubre de 2006 (02.10.2006) EP

06076869.4 del 11 de octubre de 2006 (11.10.2006) EP

07090043.6 del 12 de marzo de 2007 (12.03.2007) 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):** **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE];
Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin (DE). **LEHMANN, Lutz** [DE/DE];
Bornemannstrasse 6, 13357 Berlin (DE). **VOIGTMANN, Ulrike** [DE/DE];
Boyenstrasse 42, 10115 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader
Strasse 84, 14197 Berlin (DE). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstrasse 308,
CH-8045 Zürich (CH). **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE).
HÖHNE, Aileen [CH/CH]; Engadinerweg 5, CH-8049 Zürich (CH). **MU, Linjing**
[CN/CH]; Kurzlängweg 38, 4123 Allschwill (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 euroasiática (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

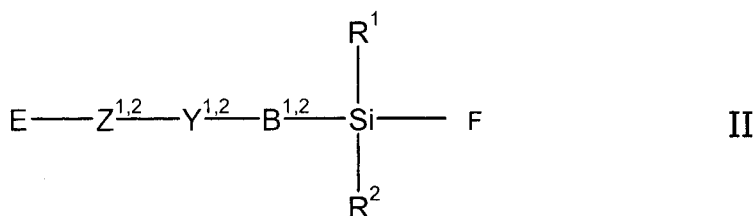
399

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: 08 de enero de 2009

(54) Título: “Derivados de silicio para obtención de imágenes por tomografía de emisión de positrones (PET)”

(57) Resumen:



La presente invención se relaciona con nuevos compuestos adecuados para ser marcados o ya marcados radioactivamente con ^{18}F , métodos para preparar dichos compuestos y uso de los mismos para diagnóstico por imágenes. Los compuestos radioactivos se caracterizan por la Fórmula II, en la cual F, R^1 , R^2 , $\text{B}^{1,2}$, $\text{Y}^{1,2}$, $\text{Z}^{1,2}$ y E tienen los valores que se definen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones.

Woo

Formulario PCT/ISA/210 (hoja 2) (abril 2005)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008044

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación N°
A	WALSH J C ET AL.: "APPLICATION OF SILICON-FLUORIDE CHEMISTRY TO FLUORINE-18 LABELING AGENTS FOR BIOMOLECULES. A PRELIMINARY NOTE" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB vol. 42, N° SUPPL 1, junio de 1999 (1999.06), páginas S1-S3, XP008075468 ISSN: 0352-4803 mencionado en la solicitud	1-19 28-31, 36
X	esquema I	20-24, 32-35, 37-44
X	WALSH J C ET AL.: "Application of silicon-fluoride chemistry for the development of amine-reactive F-18-labelling agents for biomolecules" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE, RESTON, VA, US, vol. 41, N° 5, 1 de mayo de 2005 (2005.05.01), página 249P, XP008094496 ISSN: 0161-5505 compuestos 1, 2	20-24, 32-35, 37-44

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/008044

Campo II: Observaciones acerca de porqué 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 N°:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:
2. ☐ Reivindicaciones N°:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones N°:
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 N°:
15-24, 32, 35, 38, 39, (todas completas) y 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (todas en parte)
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 N°:

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: 15-19 (todas completas) y 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (todas en parte)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales E es un péptido o peptidomimético, su preparación y uso

2. reivindicaciones: 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (todas en parte)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales E es una molécula pequeña, su preparación y uso

3. reivindicaciones: 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (todas en parte)

Compuestos que responden a la fórmula (I) en los cuales E es un oligonucleótido, su preparación y uso

4. reivindicaciones: 20-24, 32, 35, 38, 39 (todas completas) y 33, 34, 37, 40-44 (todas en parte)

Compuestos que responden a la fórmula (II) y usos

5. reivindicaciones: 25-27

Compuestos que responden a la fórmula (III)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/040441 A3

(51) International Patent Classification:

C07K 1/13 (2006.01) A61K 51/04 (2006.01)
C07F 7/02 (2006.01) C07B 59/00 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01) A61K 31/695 (2006.01)

CH-8045 Zurich (CH). **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isegrim-
steig 8a, 13503 Berlin (DE). **HÖHNE, Aileen** [CH/CH];
Engadinerweg 5, CH-8049 Zürich (CH). **MU, Linjing**
[CN/CH]; Kurzlängweg 38, 4123 Allschwill (CH).

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/008044

(22) International Filing Date:

7 September 2007 (07.09.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06076823.1 2 October 2006 (02.10.2006) EP
06076869.4 11 October 2006 (11.10.2006) EP
07090043.6 12 March 2007 (12.03.2007) 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): **SRINIVASAN,
Ananth** [US/DE]; Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin
(DE). **LEHMANN, Lutz** [DE/DE]; Bornemannstr. 6,
13357 Berlin (DE). **VOIGTMANN, Ulrike** [DE/DE];
Boyenstrasse 42, 10115 Berlin (DE). **STELLFELD,
Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Str. 84, 14197 Berlin
(DE). **AMETAMEY, Simon** [CH/CH]; Uetlibergstr. 308,

(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).

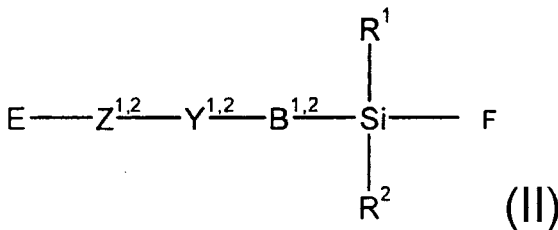
Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:

8 January 2009

(54) Title: SILICON DERIVATIVES FOR PET IMAGING



(57) Abstract: The present invention relates to novel
compounds suitable for or already radiolabeled with
¹⁸F, methods of making such compounds and use of
such compounds for diagnostic imaging. Such labeled
compounds are characterized by Formula II, wherein
the moieties F, R¹, R², B^{1,2}, Y^{1,2}, Z^{1,2} and E have the
meaning as defined in the specification and claims.

WO 2008/040441 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/008044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07K1/13 C07F7/02 A61K51/08 A61K51/04 C07B59/00 A61K31/695		
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 C07F C07K C07B 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.
A	SCHIRRMACHER ET AL.: "18F-Markierung von Peptiden mithilfe eines Organosilicium-Fluoridacceptors" ANGEWANDTE CHEMIE, vol. 128, 11 September 2006 (2006-09-11), pages 6193-6197, XP002426447 cited in the application	1-19, 28-31, 36
X	compounds 5,6 ----- -/--	20-24, 32-35, 37-44
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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 14 November 2008		Date of mailing of the international search report 20/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schleifenbaum, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/008044

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WALSH J C ET AL: "APPLICATION OF SILICON-FLUORIDE CHEMISTRY TO FLUORINE-18 LABELING AGENTS FOR BIOMOLECULES. A PRELIMINARY NOTE" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, JOHN WILEY, CHICHESTER, GB, vol. 42, no. SUPPL 1, June 1999 (1999-06), pages S1-S3, XP008075468 ISSN: 0362-4803 cited in the application	1-19, 28-31, 36
X	Scheme I	20-24, 32-35, 37-44
X	WALSH JC ET AL: "Application of silicon-fluoride chemistry for the development of amine-reactive F-18-labeling agents for biomolecules" JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE, SOCIETY OF NUCLEAR MEDICINE, RESTON, VA, US, vol. 41, no. 5, 1 May 2005 (2005-05-01), page 249P, XP008094496 ISSN: 0161-5505 compounds 1, 2	20-24, 32-35, 37-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/008044

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
15-24, 32, 35, 38, 39 (all completely) and 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37
40-44 (all in part)
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 15-19 (all completely) and 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (all in part)

Compounds according formula (I) wherein E is a peptide or peptidomimetic, their preparation and use.

2. claims: 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (all in part)

Compounds according formula (I) wherein E is a small molecule, their preparation and use.

3. claims: 1-14, 28-31, 33, 34, 36, 37, 40-44 (all in part)

Compounds according formula (I) wherein E is an oligonucleotide, their preparation and use.

4. claims: 20-24, 32, 35, 38, 39 (all completely) and 33, 34, 37, 40-44 (all in part)

Compounds according formula (II) and uses.

5. claims: 25-27

Compounds according formula (III).

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◇ Descripción de la invención [2]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

COMPLETA []

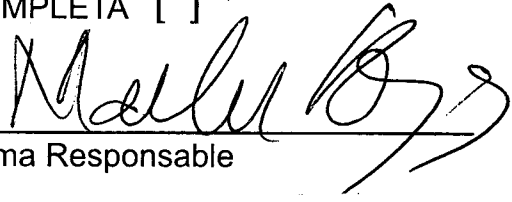
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-034043-00000-0000

Fecha: 2009-04-02 11:34:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 408

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 34043
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/008044
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 5885

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

1. La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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.

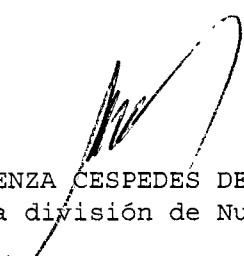
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud 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 Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 34043



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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____ 22 MAYO 2009
jfernand

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

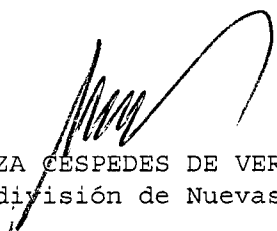
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESSELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 34043
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/008044
	Fecha inicio fase nacional	02/05/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 5886

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
jfernand **22 MAYO 2009**