BT NM PGT

CSA055748

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización y Digitalización CSA Ltda

09-92675

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTOS ACTIVOS BIOLOGICAMENTE MARCADOS CON FLUORO-BENZOILO ^{18}F COMO AGENTES DE DIAGNOSTICO POR IMÁGENES ASÍ COMO PRECURSORES DE BENZOTRIAZOL-1-ILOXI-BENZOILO, 2,5-DIOXO-PIRROLIDIN-1-ILOXI-BENZOILO Y TRIMETILAMONIO BENZOILO

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 01 de Septiembre de 2009

P2009/000152

Cesa / No pago Exclusiva
FA. 01-10-2009

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-092675- -00000-0000
Fecha 2009-09-01 17:02:16 Dep: 2020 NUEVA CIUDAD
Fra: 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 424

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2009/000152**

SOLICITUD DE:

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

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

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1)** Ananth SRINIVASAN, **2)** Timo STELLEFELD
Dirección: **1)** Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlín, Alemania
2) Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlín, Alemania
Nacionalidad o Domicilio: **1)** Estadounidense **2)** Alemana

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/007967 Fecha Septiembre 07, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/104203 Fecha Septiembre 4, 2008

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS ACTIVOS BIOLOGICAMENTE MARCADOS CON FLUORO-BENZOILO ^{18}F COMO AGENTES DE DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES ASÍ COMO PRECURSORES DE BENZOTRIAZOL-1-ILOXI-BENZOILO, 2,5-DIOXO-PIRROLIDIN-1-ILOXI-BENZOILO Y TRIMETILAMONIO BENZOILO**

Clasificación Internacional (51) A61K 49/04, A61K 49/08, A61K 49/10, A61K 51/04, C07D 249/18, C07D 405/14, 07D 405/04, C07D 409/04, A61K 31/7072, A61K 38/08, C07K 7/06, C07K 1/13, C07K 5/023, C07K 5/02

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

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Marzo 1, 2007	07090035.2
EP	Abril 23, 2007	07090079.0

(9) **Comprobante de pago No.** 09-63490 y 09- **Fecha** 27 de Agosto de 2009

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver Expediente No. 07-076.578
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] 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.
- [x] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA:

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

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

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-092675- -00000-0000
Fecha: 2009-09-01 17:02:16 Dep: 2020 NUEVA CREACION
Tra: 11 PATENTES Y II Eve: 378 PASE NACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 424

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 64,461
FECHA : AGOSTO 31 DE 2009

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886436	31/08/2009	2,912,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	850,000.00
		TOTAL : $	850,000.00

SON: OCHOCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 63,490
FECHA : AGOSTO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-092675- -00000-0000
Fecha: 2009-09-01 17:02:16 Dep: 2020 NULIDADES
Tra: 11 PATENTES II Lve: 378 PASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 424

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	33886333	26/08/2009	4,497,000.00

***** 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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

COLEGIO DE ESCRIBANOS · CIUDAD DE BUENOS AIRES · CAPITAL FEDERAL · REPÚBLICA ARGENTINA

ACTUACIÓN NOTARIAL

MARÍA SILVINA LASARTE

N 007422051

FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.- SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788, **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, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10°, de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIENE**: por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA**: **PRIMERO**: Que la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho país, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007, otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo corriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcripto al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo pertinente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO**: Manifiesta bajo juramento que el referido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado, suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO**: En consecuencia, **DICE**: Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - LEY404 GCBA LEGALIZACIÓN 07031211734 6 13:51:46 $20.00 12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA APOSTILLE 07031205471 3 13:51:54 $39.00 12/03/2007

N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que correspondan 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 10°, 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 juramento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incorporación y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra extendido 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 manifestado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva traducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-

N 007422052

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

N 007422052

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

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

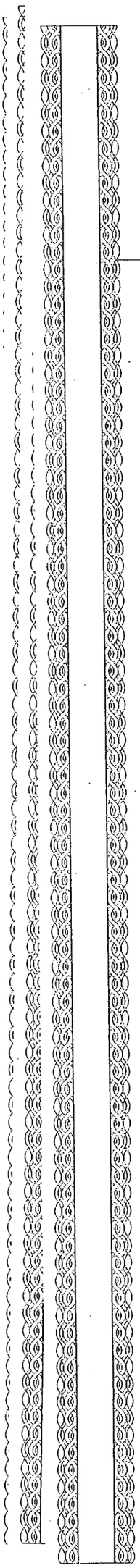
N 007422053

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

N 007422054

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

ESCRIBANA
MARIA SILVINA
LASARTE







N 007422054

26
27
28
29
31
33
34
35
36
37
39
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50

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

LEGALIZACION

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 Nº 070312117346/0 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

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

ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

APOSTILLE

REPUBLICA ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

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

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

10. Firma

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
4 September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/104203 A3

(51) International Patent Classification:

A61K 49/04 (2006.01)	*C07D 409/04* (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)	*A61K 31/7072* (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)	*A61K 38/08* (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)	*C07K 7/06* (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)	*C07K 1/13* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	*C07K 5/023* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	*C07K 5/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/007967

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07090035.2	1 March 2007 (01.03.2007)	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

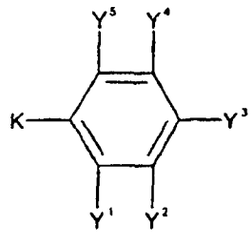
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SRINIVASAN, Ananth** [US/DE]; Leibnitzstrasse 56, 10629 Berlin (DE). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE).

(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.

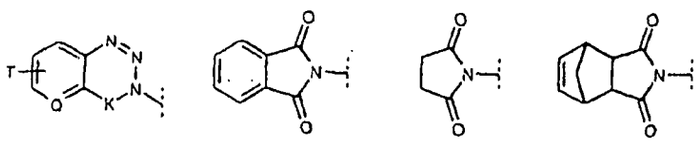
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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).

[Continued on next page]

(54) Title: 18F FLUORO-BENZOYL LABELLED BIOLOGICAL ACTIVE COUMPOUNDS AS DIAGNOSITIC IMAGING AGENTS AS WELL AS BENZOTRIAZOL-1-YLOXY-BENZOYL, 2,5-DIOXO-PYRROLIDIN-1-YLOXY) BENZOYL AND TRIMETHYLAMMONIO-BENZOYL PRECURSERS



(A)



(B)

(57) Abstract: The present invention relates to radiolabelled substitute benzene compounds for diagnostic imaging. The present invention provides methods for preparation of such compounds, in particular, preparation of novel compounds which serve as precursors for ^{18}F-labeling, and the use of thus ^{18}F-labeled compounds for diagnostic imaging. Formula (A), wherein one of -Y^1, -Y^2, -Y^3 Y^4 and -Y^5 is -A-B-D-P, wherein -A-B-D- is a bond or spacer, P is peptide, peptidomimetic, oligonucleotide or small molecule. K is LG-O or W, wherein: LG- is selected from the group comprising Formula (B), wherein T is H or Cl, Q is CH or N, K is absent or is C=O. W is radioactive or non-radioactive isotope of fluorine, more preferably ^{18}F.

WO 2008/104203 A3

Published:
— *with international search report*
— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

(88) Date of publication of the international search report:
5 February 2009

RADIOFLUORINATION METHODS

Field of Invention:

This invention relates to novel substitute benzene compounds, which provide access to halogen-labelled, more specifically ^{18}F-labelled biologically active compounds and the respective halogen-labelled, more specifically ^{18}F-labelled compounds, methods of preparing such halogen-labelled, more specifically ^{18}F-labelled compounds, a composition comprising such compounds and their use for diagnostic imaging, a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of such novel substitute benzene compounds and such compounds for use as medicament, as diagnostic imaging agent and most specifically as imaging agent for Positron Emission Tomography (PET).

Background:

Over the last few years, *in-vivo* scanning using Positron Emission Tomography (PET) has increased. PET is both a medical and research tool. It is used heavily in clinical oncology for medical imaging of tumors and the search for metastasis, and for clinical diagnosis of certain diffuse brain diseases such as those causing various types of dementias. Radiotracers consisting of a radionuclide stably bound to a biomolecule 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 drug has appropriate *in vivo* targeting and pharmacokinetic properties. Fritzberg et al. (*J. Nucl. Med.*, 1992, 33:394) state further that radionuclide chemistry and associated linkages underscore the need to optimize the attachment and labelling of chemical modifications of the biomolecule carrier, diluent, excipient or adjuvant. Hence the type of radionuclide, the type of biomolecule and the method used for linking them to one another may have a crucial effect onto the radiotracer properties.

Peptides are biomolecules that play a crucial role in many physiological processes including actions as neurotransmitters, hormones, and antibiotics. Research has shown their importance in such fields as neuroscience, immunology, pharmacology, and cell biology. Some peptides can act as chemical messenger. They bind to receptor on the target cell surface and the biological effect of the ligand is transmitted to the target tissue.

Hence the specific receptor binding property of the ligand can be exploited by labelling the ligand with a radionuclide. Theoretically, the high affinity of the ligand for the receptor facilitates retention of the radio labelled ligand in receptor expressing tissues. However, it is still under investigation which peptides can efficiently be labelled and under which conditions the labelling shall occur. It is well known that receptor specificity of ligand peptide may be altered during chemical reaction. Therefore an optimal peptidic construct has to be determined.

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

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

The linkage of the radionuclide to the biomolecule is done by various methods resulting in the presence or not of a linker between the radionuclide and the biomolecule. Hence, various linkers are known. C.J.Smith et al. ("Radiochemical investigations of ^{177}Lu-DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH_2: an *in vitro / in vivo* assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells." Nucl Med Bio 30(2):101-9;2003) disclose radiolabeled bombesin wherein the linker is DOTA-X where X is a carbon tether. However, the radiolabel ^{177}Lu (half life 6,5 days) does not match the biological half-life of the native bombesin what makes the ^{177}Lu- DOTA-X-bombesin a non-appropriate radiotracer for imaging tumor.

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

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

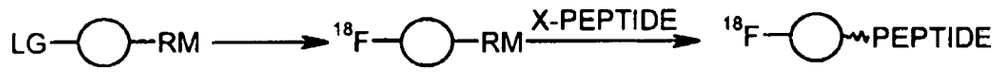
More recently, peptides have been conjugated to a macrocyclic chelator for labelling with ^{64}Cu, ^{86}Y, and ^{68}Ga for PET application. However, such radionuclides interact with the *in-vivo* catabolism resulting in unwanted physiologic effects and chelate attachment.

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

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

Various methods of radiofluorination have been published using different precursors or starting material for obtaining ^{18}F-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 peptide were alleviated with the employment of prosthetic groups as shown below. Several such prosthetic groups have been proposed in the literature, including N-succinimidyl-4-[^{18}F] fluorobenzoate, m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobenzyl)-benzamide, N-

(p-[^{18}F]fluorophenyl) maleimide, and 4-[^{18}F] fluorophenacylbromide. Almost all of the methodologies currently used today for the labeling of peptides and proteins with ^{18}F utilize active esters of the fluorine labeled synthon.



◯ = aliphatic, aromatic or hetero-aromatic, alicyclic



= PROSTHETIC GROUP

RM = reactive moiety

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

X = functional group for reaction with RM

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

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

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

Thorsten Poethko et al. ("*First ^{18}F-labeled tracer suitable for routine clinical imaging of somatostatin receptor-expressing tumors using positron emission tomography.*" *Clin.*

Cancer Res., 2004 Jun 1;10(11):3593-606) apply the 2-step method for the synthesis of ^{18}F-labeled carbohydrated 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.

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

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 an enhanced clearance properties

The conversions of *mono-* (mainly para-) substituted phenyl-trimethylammonium derivatives to substituted [^{18}F]-fluorobenzene derivatives which serve as radiopharmaceutical itself or as prosthetic group for the ^{18}F-labeling of small and large molecules have been reported in the literature (Irie *et al.* 1982, *Fluorine Chem.*, 27, (1985), 117-191; Haka *et al.* 1989) (see scheme 1).

Scheme 1



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

Oya *et al.* treated [2-chloro-5-(2-dimethylcarbamoyl-phenylsulfanyl)-4-nitro-phenyl]-trimethylammonium triflate with [^{18}F] potassium fluoride and obtained the desired ^{18}F-labelled compound (*Journal of Medicinal Chemistry* (2002), 45(21), 4716-4723).

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

Enas *et al.* converted (2,2-dimethyl-1,3-dioxo-indan-5-yl)-trimethylammonium triflate into the desired ^{18}F-labelled compound (*Journal of Fluorine Chemistry*, (1993), 63(3), 233-41).

Seimbille *et al.* and other groups labelled (2-chloro-4-nitro-phenyl)-trimethylammonium triflate successfully with ^{18}F (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, (2005), 48, 11, 829-843).

(2-Benzyloxy-4-formyl-phenyl)-trimethylammonium triflate was successfully labelled with ^{18}F at high temperature (130° C) by Langer *et. al.* (*Bioorg. Med. Chem., EN*, 9, 3, 2001, 677 – 694).

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

Trimethyl-(4-nitro-naphthalen-1-yl)-ammonium triflate was labelled with ^{18}F by Amokhtari *et al.* (*J. Labelled Compd. Radiopharm., S42*, 1, (1999), S622 - S623).

Lemaire *et al.* converted (2-formyl-5-methoxy-phenyl)-trimethylammonium triflate into the desired ^{18}F-labelled product (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001, S857 - S859).

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

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

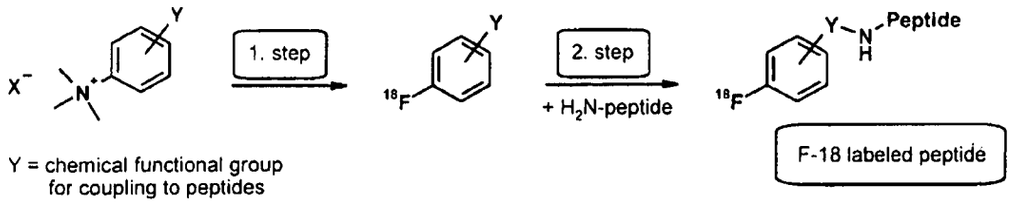
Most of these mentioned ^{18}F-labelled aromatic derivatives which contain two or more additional substituents cannot be coupled to chemical functionalities like amines, thiols,

carboxylic acids, phenols or other chemicals groups of complex molecules like peptides without further transformations.

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

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

Scheme 2



Especially 4-[^{18}F]fluorobenzaldehyde has been used in many examples for F-18 labeling of complex molecules (*e.g.*, *Journal of Nuclear Medicine*, (2004), 45(5), 892-902). But also N-succinimidyl-8-[4'-[^{18}F]fluorobenzylamino]suberate (*Bioconjugate Chem.*, (1991), 2, 44-49), 4-[^{18}F]fluorophenacyl bromide and 3-[^{18}F]fluoro-5-nitrobenzimidate (*J. Nucl. Med.*, (1987), 28, 462-470), m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobenzyl)-benzamide (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, (1989), 26, 287-289,), *N*-{4-[4-[^{18}F]fluorobenzylidene(aminooxy)-butyl}-maleimide (*Bioconjugate Chem.*, (2003), 14, 1253-1259), [^{18}F]*N*-(4-fluorobenzyl)-2-bromoacetamide (*Bioconjugate Chem.*, (2000), 11, 627-636) and [^{18}F]-3,5-difluorophenyl azide (and 5 derivatives) (*J. Org. Chem.*, (1995), 60, 6680–6681) are known examples. F-18 labeling of peptides via para-[^{18}F]-fluorobenzoates is also a very common method either by coupling of the corresponding acid with additional activating agents (such as 1,3-dicyclohexylcarbodiimide/1-hydroxy-7-azabenzotriazole (DCC/HOAt) or N-[(dimethylamino)-1H-1,2,3-triazolyl[4,5]pyridine-1-yl-methylene]-N-methyl-methan-aminium hexafluorophosphate N-oxide (HATU/DIPEA, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, (2002), 29, 754-759) or by isolated N-succinimidyl 4-[^{18}F]fluorobenzoate (*Nucl. Med. Biol.*, (1996), 23, 365).

As outlined above, the current state of art provides the trimethylammonium group and the nitro group as the sole leaving groups to afford ^{18}F-labelled compounds for both indirect labeling of peptides via prosthetic groups (references above), direct labeling of peptides as well as for small molecules (see EP 06090166) not published at the date of filing.

Further references:

WO 2004/080492 A1, "Methods of radiofluorination of biologically active vectors" Published 23 September 2004.

K.Bruus-Jensen, T.Poethko, M.Schottelius, A.Hauser, M.Schwaiger, H.J.Wester: "*Chemoselective hydrazones formation between HYNIC-functionalized peptides and (18)F-fluorinated aldehydes.*" *Nucl Med Biol.*, (2006) 33(2):173-83.

T.Poethko, M.Schottelius, G.Thumshirn, U.Hersel, M.Herz, G.Henriksen, H.Kessler, M.Schwaiger, H.J.Wester: "*Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: (18)F-labelled RGD and octreotide analogs.*" *J Nucl Med.*, 2004 May, 45(5):892-902 and references therein.

Zhang X, Cai W, Cao F, Schreibmann E, Wu Y, Wu J.C, Xing L, Chen X. "^{18}F-labelled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer." *J Nucl. Med.* (2006), 47(3):492-501.

Z.Li, Y.S.Ding, A.Gifford, J.S.Fowler, J.S.Gatley. "*Synthesis of structurally identical fluorine-18 and iodine isotope labeling compounds for comparative imaging*" *Bioconjug Chem.*, (2003), 14(2):287-94.

For a number of these diagnostic imaging compounds it would be detrimental for their targeting activity to be subject to harsh reaction conditions during radiolabeling like, *e.g.*, high temperatures which are usually used during nucleophilic aromatic ^{18}F-fluorination reaction. That is why in the prior art, *e.g.*, peptides are labelled via a two step approach as outlined above. This two step approach is time consuming and requires multiple purification steps. Displacement of the trimethylammonium and/or nitro leaving groups is accomplished at elevated temperatures and hence it is desirable to provide alternative leaving groups to accomplish the ^{18}F incorporation under milder conditions compatible with chemical and biological stability of the targeting agent. Due to the limited half life of the ^{18}F isotope of about only 111 minutes, there is a high need for compounds and methods that allow provision of the ^{18}F-radiolabelled compound with less steps needed.

The problem to be solved by the present invention is the provision of compounds and methods that allow for radiolabeling compounds with halogen, more specifically with ^{18}F, in a one-step approach .

Summary of the Invention

A first aspect of the present invention refers to novel substitute benzene compounds having general chemical Formula A, wherein K = LG-O (general chemical Formula I), and to pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, amides, solvates and prodrugs thereof. These compounds are precursors to the novel substitute benzene compounds according to the second aspect of the present invention.

A second aspect of the present invention refers to novel substitute benzene compounds having general chemical Formula A, wherein K = W (general chemical Formula II), and to pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

Compounds having general chemical Formula A, wherein K = LG-O (general chemical Formula I), can be converted into compounds having general chemical Formula A, wherein K = W (general chemical Formula II), by means of a one-step labeling more preferably radiolabeling reaction with a fluorine isotope more specifically with ^{18}F.

A third aspect of the present invention refers to a one-step method of labeling more preferably radiolabeling radiofluorinating compounds having general chemical Formula A, wherein K = LG-O, in order to arrive at compounds having general chemical Formula A, wherein K = W.

A fourth aspect of the present invention refers to compositions, more preferably to diagnostic compositions, comprising a compound having general chemical Formula A, wherein K = LG-O, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant. According to this fourth aspect the present invention further refers to compositions, more preferably diagnostic compositions, comprising a radiolabelled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, or a pharmaceutically

acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant.

A fifth aspect of the present invention refers to a method of imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula A, wherein K = W, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof.

A sixth aspect of the present invention refers to a kit for preparing a radiopharmaceutical preparation, said kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of the compound of Formula A, wherein K = LG-O, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof.

A seventh aspect of the present invention refers to a compound having general chemical Formula A, wherein K = LG-O or W, or of a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof for use as medicament and, if K = W, for use as diagnostic imaging agent and more specifically for use as imaging agent for PET.

An eighth aspect of the present invention refers to a use of a compound having general chemical Formula A, wherein K = LG-O or W, or of a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof for the manufacture of a medicament, more specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent and most specifically for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent.

Further aspects of the present invention refer to methods and intermediates useful for synthesizing the tumor imaging compounds of Formula A, wherein K = LG-O or W, as described herein.

Detailed Description of the Invention

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

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

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

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

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

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

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

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "lower unbranched or branched alkyl" shall have the following meaning: a substituted or unsubstituted, straight or branched chain monovalent or divalent radical consisting substantially of carbon and hydrogen, containing no unsaturation and having from one to

eight carbon atoms, *e.g.*, but not limited to methyl, ethyl, n-propyl, n-pentyl, 1,1-dimethylethyl (t-butyl), n-heptyl and the like.

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

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

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

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

As used hereinafter in the description of the invention and in the claims, the term "heteroaryl", by itself or as part of another group, refers to groups having 5 to 14 ring atoms; 6, 10 or 14 π 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, pyranyl, isobenzofuranyl, benzoxazolyl, chromenyl, xanthenyl, phenoxythiinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, 4H-quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-carbazolyl, carbazolyl, carbolinyl, phenanthridinyl,

acridinyl, perimidinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, isothiazolyl, phenothiazinyl, isoxazolyl, furazanyl und phenoxazinyl.

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

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

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

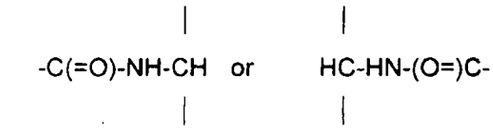
The term "prodrug"as used throughout this text means the pharmacologically acceptable derivatives such as esters, amides and phosphates, such that the resulting in vivo biotransformation product of the derivative is the active drug as defined in the compounds of formula (I). The reference by Goodman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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

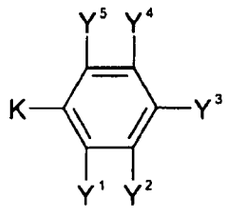
application" by Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. An example for such an oligonucleotide is TTA1 (*J. Nucl. Med.*, 2006, April, 47(4):668-78).

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

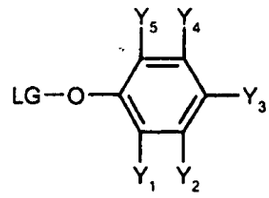
For the purpose of this invention, the term "nucleotide" refers to molecules comprising a nitrogen-containing base, a 5-carbon sugar, and one or more phosphate groups. Examples of said base comprise, but are not limited to, adenine, guanine, cytosine, uracil, and thymine. Also non-natural, substituted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

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

In a **first aspect** the present invention refers to compounds having general chemical Formula A, wherein K = LG-O (general chemical Formula I):



(A)



(I)

wherein:

LG is a leaving group suitable for displacement by means of a nucleophilic aromatic substitution reaction, K is LG-O wherein –O is involved in the nucleophilic aromatic substitution and form with LG a known leaving entity for the skilled person;

one of $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ is a First Substituent (-G) which is selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2$-CF_2-CF_3, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pyrryl, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-pyridyl, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, -S-C=CH_2, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$, and $-PO(OR^5)_2$ and electron-withdrawing groups wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group;

For the purposes of the present invention, the term "electron-drawing group" or "electron withdrawing group" refers to a chemical moiety (substituent) which is attached to the benzene ring, which is able to decrease the electron density of the benzene ring and

which is listed in Chem. Rev. (1991), 91, 165-195, Table 1 (and references therein) with values of σ_m or $\sigma_p > 0$;

at least one of $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ are Further Substituents (-Q) which are independently from each other selected from the group comprising -H, -CN, -halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ and $-SO_2R^5$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group;

wherein R^4 is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl, more preferably hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl and most preferably hydrogen or methyl;
R^5 is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl, more preferably hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl and most preferably hydrogen or methyl;

wherein further one of $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ is -A-B-D-P,

wherein
-A-B-D- is a bond or a spacer and
P is a targeting agent.

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

In a preferred embodiment, the targeting agent (P) is selected from peptides, peptidomimetics, small molecules or oligonucleotides.

Further, the First Substituent (-G) may also be selected from the group comprising –H and those members which have a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.35$ (compare *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Table 1) and which contains a fluoro or a nitrogen atom, namely: -F, -NO, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N\equiv C$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-OSO_2CF_3$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-CONR^4R^5$, $-CH=NOR^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3,

$-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$ and $-P(O)C_3F_7$, wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group. R^4, R^5 and R^6 are used herein as given above.

Even more preferably the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H or those members according to the preceding embodiment which have a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.50$ (compare *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Table 1) or which contains a fluoro atom, namely: -F, -NO, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-OSO_2CF_3$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ and $-P(O)C_3F_7$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

Even more preferably the First Substitutent (-**G**) may be selected from the group comprising -H, -F, $-NO_2$, $-OCF_2CF_3$ $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$ and $SC(CF_3)_3$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^5 is used herein as given above.

In an alternative embodiment, the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H and those members with a value of the Hammet constant $\sigma \geq 0.50$ (compare *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Table 1) or which contain a sulfur or a fluoro atom, namely: -F, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2R^5$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ and $-P(O)C_3F_7$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

Even more preferably, the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H, -F, $-NR^4SO_2CF_3$, $-OSO_2CF_3$ $-OCF_2CF_3$, $-OCF_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, SO_2R^5 and $-SO_2N(R^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

In an alternative embodiment, the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-OSO_2R^5$, $-OCF_3$, -C≡N, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C\equiv CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, and $-PO(OR^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

Even more preferably, the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, -C≡N, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$, and $-SO_2R^5$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

Even more preferably, the First Substituent (-**G**) may be selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, -C≡N, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$ and $-SO_2N(R^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and wherein R^4 and R^5 are used herein as given above.

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

In a further embodiment of the invention, any of the Further Substituents (-**Q**) may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN, -F, -Cl, -Br and $-NO_2$, wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

More preferably, any of the Further Substituents (-**Q**) may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN, -F and $-NO_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

Most preferably, any of the Further Substituents (-**Q**) may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN or –F wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

In a further preferred embodiment of the invention, any of the First Substituent $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ defined by **G** and said Further Substituents Substituent $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ defined by **Q** may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ and $-SO_2CH_3$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

More preferably any of the First Substituent and said Further Substituents may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN and –Cl wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

In a further embodiment fof the invention $-Y^1$ may be selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^5$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^5CN$, $-NHCSR^6$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^6$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^6$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^6$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^5$, $-CONR^5R^6$, $-CSNH_2$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2SO_2R^5$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^6$, $-CH=NOR^6$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^6$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2$-CF_2-CF_3, $-CR^5(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^5=C(CN)_2$, -1-pyrryl, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-pyridyl, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^6$, $-S(OR^6)$, $-SC\equiv CR^5$, $-SO_2R^6$, $-SSO_2R^6$, $-SR^6$, $-SSR^6$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$,

$-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)=NCF_3$, $-S(O)=NR^6$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^6$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(R^6)_2$, $-PO(N(R^6)_2)_2$, $-P(N(R^6)_2)_2$, $-P(O)(R^6)_2$, $-PO(OR^6)_2$ and electron-withdrawing groups wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and

Y^5 may be selected from the group comprising -CN, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ and $-SO_2R^5$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group.

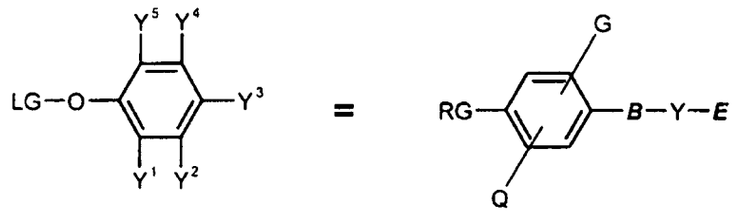
Most preferably $-Y^1$ and $-Y^5$ may independently from each other be selected from the group comprising -CN and -Cl and, more preferably, only one of $-Y^1$ and $-Y^5$ may be -CN or –Cl and other group is -H. Thus, either one or both substituents which are in ortho position to –K at the benzene ring are –CN or –Cl.

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

one of the Further Substitutents (-**Q**) is selected from the group comprising -H, -CN, halogen, $-SO_2-R^5$ and $-NO_2$, wherein R^5 is hydrogen or C_1-C_6 linear or branched alkyl, wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group and

the other Further Substitutents (-**Q**) are hydrogen,

such that



wherein RG- = LG-O- and -***B***-Y-***E*** = -A-B-D-P, as one of -Y^1, -Y^2, -Y^3, -Y^4 and -Y^5 is -A-B-D-P.

In all the above cases referring to the First Substituent (-**G**) and the Further Substituents (-**Q**) at least one thereof is not –H.

In a further embodiment of the present invention R^4 may be hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl. Further, R^5 may be hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl.

In a further embpdiment of the present invention, **G** and **Q** may never be at the same time a –H.

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

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

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

In a further preferred embodiment -**A**- may preferably be selected from the group comprising a bond, -CO-, -SO_2-,-$(CH_2)_d$-CO-, -SO-, -C≡C-CO-, -$[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-CO-, -$[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-SO_2-, -C(=O)-O-, -NR^{10}-, -O-, -$(S)_p$-, -C(=O)NR^{12}-, -NR^{12}-, -C(=S)NR^{12}-, -C(=S)O-, C_1-C_6 cycloalkyl, alkenyl, heterocycloalkyl, unsubstituted and substituted aryl,

heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkylenoxy, arylenoxy, aralkylenoxy, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- and -NH-O-,

wherein

d is an integer of from1 to 6,

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

-E- is a bond, -S-, -O- or $-NR^9-$,

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

p is any integer of from 1 to 3;

R^{10}, R^{11} and R^{12}, independently, are H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and

R^{13} is H, substituted or nonsubstituted, linear or branched C_1-C_6 alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

More preferably, -**A**- may be selected from the group comprising -CO-, $-SO_2-$ and -C≡C-CO-.

Most preferably -**A**- may be selected from the group comprising -CO- and $-SO_2-$.

-**B**- may preferably be -NH- or -NR'-,

wherein R' is a branched, cyclic or linear C_1-C_6 alkyl group.

The C_1-C_6 alkyl group may be preferably a CH_3 or C_2H_5.

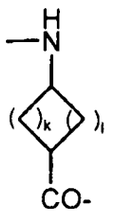
-**B**- may be preferably -NH- or -N CH_3.

-**D**- may preferably be $-(CH_2)_p$-CO- wherein p being an integer of from 1 to10 or $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2$–CO- with q being an integer of from 1 to 5.

Alternatively, the moiety -**B-D**- together may form a bond, be one amino acid residue, an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues or a non-amino acid group.

-**B-D**- may preferably be an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues. More preferably the amino acid sequence may comprise a natural or unnatural amino acid sequence or mixture thereof.

Even more preferably -**B–D**- may be Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alkylcysteine, Cysteic acid, thioalkylcysteine (S-S-Alkyl) or



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

Even more preferably -B-D- may be a non-amino acid moiety selected from the group comprising
$-NH-(CH_2)_p-CO-$, wherein p is an integer of from 1 to 10,
$-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, wherein q is an integer of from 1 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.

In a highly preferable embodiment of the present invention each one of $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ may independently from each other be -H, -CN, -Cl, -F, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ or $-SO_2CH_3$, more preferably H, CN and Cl, and most preferably Y_1 and Y_5 may independently from each other be CN or Cl or either Y_1 or Y_5 may be CN or Cl, with the proviso that exactly one residue of $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ is A-B-D-P, wherein

-A- is -CO- or $-SO_2-$, more preferably –CO-,

further either:

-B- is -NH- or -NR'-, wherein R' is a branched, cyclic or linear C_1 to C_6 alkyl group, preferably CH_3 or C_2H_5, most preferably B is NH or NCH_3,
$-D-$ is $-(CH_2)_p-CO-$ with p being an integer of from 1 to 10, more preferably $-(CH_2)_4-CO-$, or –D- is $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$ with q being an integer of from 1 to 5,

or:

-B-D- together is a bond or one amino acid residue or an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues,

P is a targeting agent and

LG is a leaving group, suitable for displacement by means of a nucleophilic aromatic substitution reaction.

P is a targeting agent.

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

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

Most preferably, the use is not only for imaging of tumors, but also for imaging of inflammatory and/or neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis or Alzheimer's disease, or imaging of angiogenesis-associated diseases, such as growth of solid tumors, and rheumatoid arthritis.

Preferably the targeting agent 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. Small molecules effective for targeting certain sites in a biological system can also be used as the targeting agent.

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 150 to 700, more preferably from 200 to 700, more preferably from 250 to 700, even more preferably from 300 to 700, even more preferably from 350 to 700 and most preferably from 400 to 700. A small chemical entity as used herein may further contain at least one aromatic or heteroaromatic ring and may also have a primary or secondary amine, a thiol or hydroxyl group coupled via which the

benzene ring structure in the compounds of general chemical Formulae I and II is coupled via -A-B-D-. Such targeting moieties are known in the art, so are methods for preparing them.

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

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

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

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

P may be a peptide comprising from 4 to 100 amino acids wherein the amino acids may be selected from natural and non-natural amino acids and also may comprise modified natural and non-natural amino acids.

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

peptides, epidermal growth factor (EGF of various origin), insulin growth factor (IGF) and IGF-1, integrins ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), LHRH agonists and antagonists, transforming growth factors, particularly TGF-α; angiotensin; cholecystokinin receptor peptides, cholecystokinin (CCK) and the analogs thereof; neurotensin and the analogs thereof, thyrotropin releasing hormone, pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) and the related peptides thereof, chemokines, substrates and inhibitors for cell surface matrix metalloproteinase, prolactin and the analogs thereof, tumor necrosis factor, interleukins (IL-1, IL-2, IL-4 or IL-6), interferons, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the related peptides thereof.

More preferably targeting agent (P) may be selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y_1, vasoactive intestinal peptide (VIP). Even more preferably targeting agent (P) may be selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y_1 and the analogs thereof. Even more preferably targeting agent (P) may be bombesin and derivatives, and related peptides thereof and the analogs thereof.

Bombesin is a fourteen amino acid peptide that is an analog of human Gastrin releasing peptide (GRP) that binds with high specificity to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis. In a more preferred embodiment, bombesin analogs have the following sequence having Formula III:

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

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

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

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

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

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

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

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

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

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

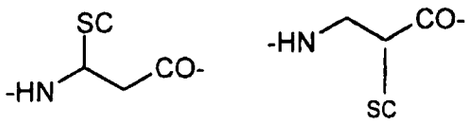
AA_1 = Gln, Asn or Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

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



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

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

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

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

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

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

- Seq ID P

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2

- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-Hls-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2

- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa- NH_2

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

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

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

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

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

(__ indicates disulfide bridge)

In a more preferred embodiment, peptide is tetrapeptide of the following sequences:
valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide
valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide

In a further preferred embodiment of the present invention, the targeting agent **P** may comprise a combination of any of the aforementioned bioactive molecules suitable to bind to a target site together with a reacting moiety which serves the linking between the bioactive molecule and the rest of the compound of the invention (Formulae I, II, III), wherein reacting moiety is selected from $-NR^4$, $-NR^4-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ or $-S-(CH_2)_n-$, wherein R^4 is hydrogen or alkyl and n is an integer from 1 to 6 and wherein the suitable bioactive molecule is selected from peptide, peptidomimetic, oligonucleotide, or small molecule.

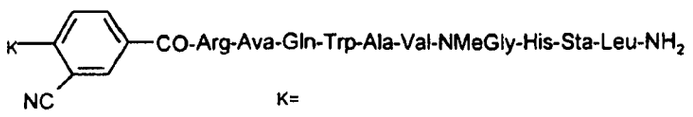
In a preferred embodiment **P** is NR^7-peptide, or $-(CH_2)_n$-peptide, $-O-(CH_2)_n-$ peptide or $-S-(CH_2)_n-$ peptide , NR^7- small-molecule, or $-(CH_2)_n-$ small-molecule, $-O-(CH_2)_n-$ small-molecule or $-S-(CH_2)_n-$ small-molecule, NR^7- oligonucleotide, or $-(CH_2)_n-$ oligonucleotide, $-O-(CH_2)_n-$ oligonucleotide or $-S-(CH_2)_n-$ oligonucleotide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

In a more preferred embodiment **P** is $-NR^4$-peptide, $-(CH_2)_n$-peptide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

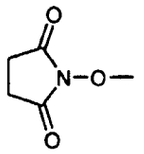
In another more preferred embodiment **P** is $-NR^4$-oligonucleotide or $-(CH_2)_n-$ oligonucleoptide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

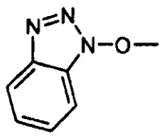
In another more preferred embodiment **P** is $-NR^4$-small-molecule or $-(CH_2)_n$-small molecule, wherein n is an integer of from 1 to 6.

In a preferred embodiment, the precursor (Formula I) for a single step radiolabeling method may be the following precursor bombesin analog:



K=

Ib-1 

Ib-2 

In a preferred embodiment, the precursor (Formula I) is one of the following precursor peptide analog:

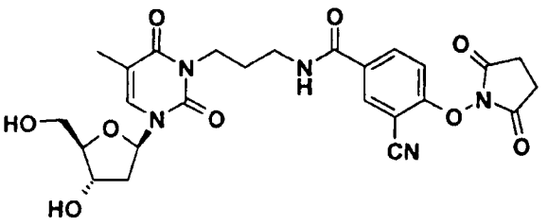
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide,
- 3-cyano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide,
- 4-(benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- 3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-Chloro-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- 3-Chloro-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

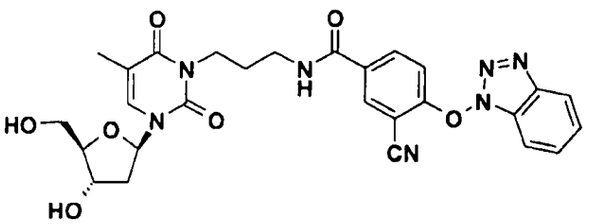
In a further preferred embodiment targeting agent (P) may be selected from the group comprising oligonucleotides comprising from 4 to 100 nucleotides.
Preferred oligonucleotide is TTA1 (see experimental part).

In a preferred embodiment, the precursor (Formula I) is one of the following precursor with small molecule:

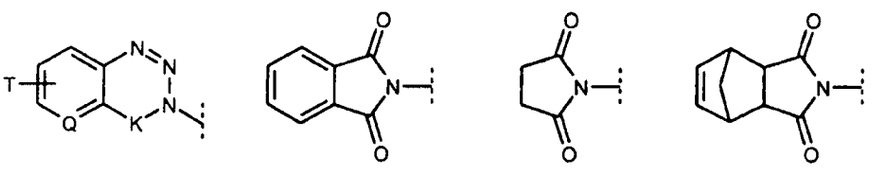
3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide:



3-Cyano-4-(benzotriazol-1-yloxy)-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide:



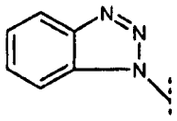
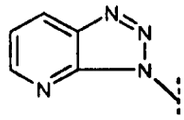
In preferred embodiments of compounds having general chemical Formula I, the leaving group LG is selected from the group comprising



wherein,

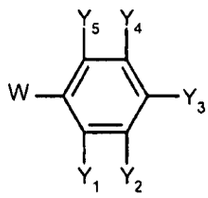
T	is H or Cl,
Q	is CH or N,
K	is absent or is C=O

In a more preferred embodiment LG is selected from the group comprising

The compound according to Formula I serves as precursor of the compound according to Formula II, wherein the leaving group LG-O is replaced in a labeling reaction with a fluorine isotope, more preferably with a ^{18}F or ^{19}F even more preferably with a ^{18}F.

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



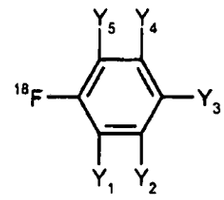
(II)

wherein the residues and substituents $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ have the same meaning as depicted above for compounds having general chemical Formula I. This includes in particular all preferred embodiments mentioned above with regard to the residues and substituents $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$, -A-, -B-, -D-, and -P

and to pharmaceutically acceptable salts, inorganic or organic acids, hydrates, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

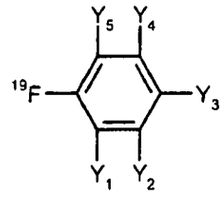
W is a fluorine isotope (F) selected from radioactive or non-radioactive isotope of fluorine. The radioactive fluorine isotope is selected from ^{18}F . The non-radioactive "cold" fluorine isotope is selected from ^{19}F.

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



IIA

Most preferably, when W = ^{19}F then the compound having general chemical Formula II has the general chemical Formula IIB:



IIB

In a preferred embodiment of compounds of Formula II, $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ are independently from each other selected from -H, -CN and -Cl.

In a more preferred embodiment $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ and $-Y^5$ are independently from each other CN or Cl.

In a preferred embodiment, the compound of formula II labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein targeting agent (P) is selected from peptide, peptidomimetic, smaller organic molecule or oligonucleotide and all preferred form disclosed above.

More preferably the targeting agent (P) of compound of formula II is a bombesin analog:

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

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

- IIA-a-20 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIA-a-21 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,
- IIA-a-22 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-40 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-45 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,

- IIB-a-62 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-1 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a--2 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-3 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-4 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-5 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-6 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-7 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-8 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-9 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-10 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-11 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-12 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-13 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-14 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-15 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-16 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-17 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-18 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-19 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-20 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-21 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-22 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- IIB-a-23 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-40 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

- IIB-a-43 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-45 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-62 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,

- IIB-a-65 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein targeting agent (P) is a somatostatin analog:

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

In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein targeting agent (P) is a neuropeptide Y_1 analog:

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

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

In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein targeting agent (P) is a tetrapeptide:

3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide [^{19}F],

3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide [^{18}F],

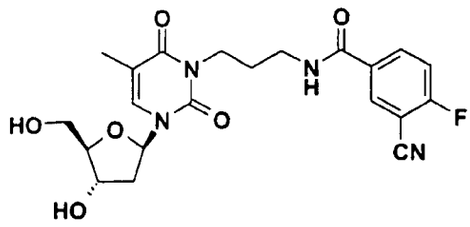
3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide [^{19}F],

3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide [^{18}F],

3-cyano-4-fluoro-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide [^{19}F],

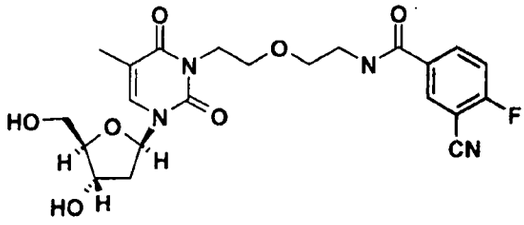
3-cyano-4-fluoro-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide [^{18}F],

In a preferred embodiment, the radiopharmaceutical labelled with ^{18}F or ^{19}F is selected from the following list, wherein targeting agent (P) is a small molecule:



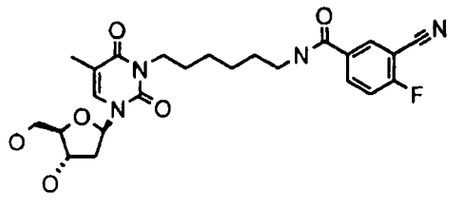
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide,

3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide;



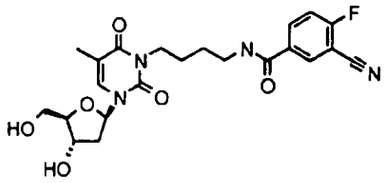
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide,

3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide;



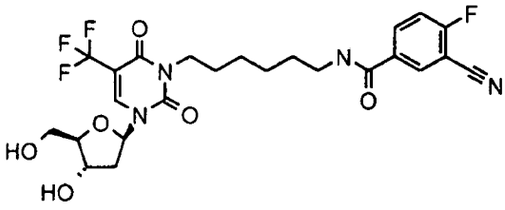
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide,

3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide;



3-Cyano-4-[19F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide,

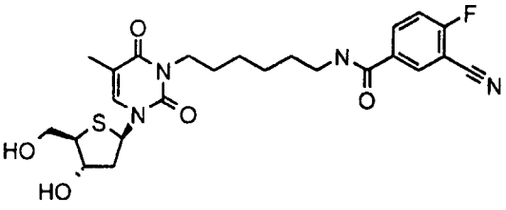
3-Cyano-4-[18F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide;



wherein F is ^{18}F or ^{19}F ,

3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide,

3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide;



wherein F is ^{18}F or ^{19}F ,

3-Cyano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide;

3-Cyano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide;

3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2,

4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,

3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2,
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2, wherein F is ^{18}F or ^{19}F.

In a **third aspect**, the present invention refers to a method of preparing a compound having general chemical Formula II (method of fluorination) using an appropriate fluorination agent. The method comprises the (single) step of coupling a compound having general chemical Formula I with a fluorine isotope, more preferably with a radioactive or non-radioactive ("cold") fluorine isotope derivative, even more preferably with ^{18}F or ^{19}F respectively.and most preferably with ^{18}F (radiofluorination). In the latter case the reagent to convert the compound having general chemical Formula I to the compound having general chemical Formula II is a fluorination agent. More preferabbly the compound having general chemical Formula II may thereafter be converted into a pharmaceutically acceptable salts of inorganic or organic acids thereof, hydrates, complexes, esters, amides, solvates and prodrugs thereof if desired. The reagents, solvents and conditions which can be used for this fluorination are common and well-known to the skilled person in the field. See, *e.g.*, *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

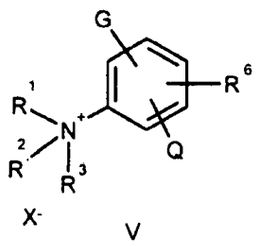
In a preferred embodiment, the fluorination agent is a non-radioactive fluorine isotope. More preferably, the non-radioactive fluorine isotope is ^{19}F derivative, most preferably ^{19}F.

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

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

preserve the biological properties of the final product. Additionally, single purification step is optionally carried out, thereby the preparation can be accomplished in a short time (considering the half-life of ^{18}F).

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



V

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

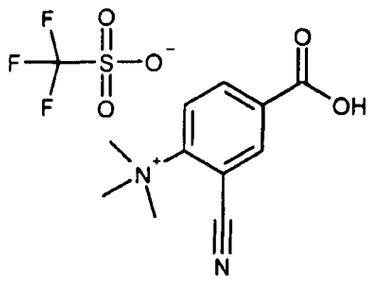
R^6 is C(O)OH.

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

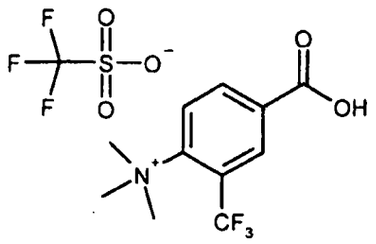
In a more preferred embodiment of compounds of Formula V, **-G** and **-Q** are independently from each other H, $-CF_3$, or CN.

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

Preferred compounds of Formula VI are selected from the group comprising

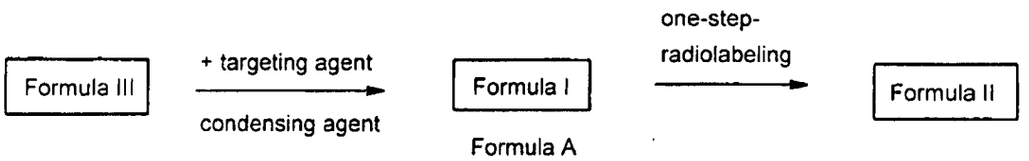


Trifluoro-methanesulfonate(4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium;



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

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



In a eleventh aspect the present invention refers to a method to synthesize compounds of Formula I (Formula A) wherein K is LG-O from compounds of Formula V. The method for obtaining a compound of formula I comprises the step of reacting a compound of formula V with a targeting agent, a condensing agent and a nucleophile wherein the targeting agent is selected from peptide, peptidomimetic, smaller organic molecule or oligonucleotide, condensing agent is selected from DCC, DIC, HBTU, HATU or TNTU and nucleophile is selected from HOBt, HOAt, HOSu, or N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximid or LG-OH (LG is as defined above).

The condensing agent for the purpose of the present invention is a chemical substance capable of reacting with a carboxylic acid and an amine to result in the corresponding carboxylic amide, whereas the hydrate of the condensing agent is formed as a by-product. The term condensing agent refers to coupling agents, which are commonly used in peptide chemistry for the formation of peptide bonds and which are well known to a person skilled in the art (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis A practical approach*, Edited by W.C.Chan and P.D.White, Oxford University Press 2000; *Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References*, Technical Reports, Vol. 4, No. 1, Albany Molecular Research, Inc., 1999).

Examples of condensing agents are DCC, DIC, HBTU, HATU, TNTU, and others mentioned in the above referenced publications.

The nucleophile for the purpose of the present invention is a group of atoms capable of forming a chemical bond with its reaction partner by donating both bonding electrons. More precisely, in this context the nucleophile is a N-hydroxy derivative or its anion, which is able to replace an aromatic trimethylammonium group during a typical peptide bond forming reaction (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis A practical approach*, Edited by W.C.Chan and P.D.White, Oxford University Press 2000; *Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References*, Technical Reports, Vol. 4, No. 1, Albany Molecular Research, Inc., 1999). Representative examples for such nucleophiles are the in peptide synthesis commonly used activating additives HOBt, HOAt, HOSu, or N-hydroxy-5-norbornene-2,3-dicarboximid.

Compounds of Formula V can be condendensed to targeting agents equipped with or without a spacer to obtain compounds of Formula I as defined above (Formula A) by using typical condesing agents which are knwon to persons skilled in the art. Suited condending agents are for example DCC, DIC and 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylpiperidinium tetrafluoroborate (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). Examples for such a reaction are depicted in scheme 3 and 4.

Example for Labeling:

^{18}F-fluoride (up to 40GBq) 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 × 1ml 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 to desired ^{18}F labeled peptide.

In a **fourth aspect**, the present invention refers to a composition comprising a compound having general chemical Formula I or II, more specifically Formulae IIA and IIB, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof and

further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant. . Pharmaceutically acceptable carriers, diluents, excipients or adjuvants may include any and all solvents, dispersion media, antibacterial and antifungal agents, isotonic agents, enzyme inhibitors, transfer ligands such as glucoheptonate, tartrate, citrate, or mannitol, and the like. Such compositions may be formulated as sterile, pyrogen-free, parenterally acceptable aqueous solution which may optionally be supplied in lyophilized form. The compositions of the invention may be provided as components of kits which may include buffers, additional vials, instructions for use, and the like.

In a **fifth aspect**, the present invention refers to a method of imaging diseases, wherein the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula II, more specifically having general chemical Formula IIA, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof.

In a **sixth aspect**, the present invention refers to a kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound according to Formula I or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof and optionally a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or adjuvant. More preferably, the present invention relates to a kit comprising a compound or composition, as defined herein above, in powder form, and a container containing an appropriate solvent for preparing a solution of the compound or composition for the administration thereof to an animal, including a human.

In a **seventh aspect**, the present invention refers to a compound having general chemical Formula I or II, more specifically Formulae IIA and IIB, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof for use as medicament or as diagnostic imaging agent, more preferably for use as imaging agent for positron emission tomography (PET).

In an **eighth aspect**, the present invention refers to the use of a compound havng general chemical Formula I or II, more specifically Formulae IIA and IIB, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate or prodrug thereof for the manufacture of a medicament or for the manufacture of a diagnostic imaging agent. In a more preferred embodiment the use concerns a medicament or a diagnostic imaging

agent for treatment or positron emission tomography (PET) imaging, respectively. In an even more preferred embodiment, the use serves for imaging tissue at target site by the targeting agent.

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

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

More specifically, as far as the compound having general chemical Formula A comprises bombesin or bombesin analogs, this compound binds specifically to human GRP receptors present in prostate tumor, breast tumor and metastasis.

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

The compounds having general chemical Formulae I and II and the respective pharmaceutically acceptable salts, hydrates, esters, amides, solvates or prodrugs thereof of the invention can be chemically synthesized *in vitro*. In case P is selected to be a peptide, such peptides can generally advantageously be prepared on a peptide synthesizer. Preferably, particularly when B-D is a sequence of amino acids and P is a peptide and both together are forming a fusion peptide, said fusion peptide may be synthesized sequentially, *i.e.*, the part comprising the amino acid sequence B-D and the targeting agent P may be obtained by subsequently adding suitable activated and

protected amino acid derivatives or preformulated amino acid sequences to the growing amino acid chain. For details regarding peptide synthesis it can be referred to, *e.g.*, B.Gutte "*Peptides: Synthesis, Structures, and Applications*", Academic Press, 1995; X.C.Chan et al. "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*", Oxford University Press, 2000; J.Jones "*Amino Acid and Peptide Synthesis*", 2nd ed., Oxford University Press, 2002; M.Bodanszky et al., "*Principles of Peptide Synthesis*", 2nd ed., Springer, 1993.

The radioactively labelled compounds having general chemical Formula II provided by the invention may be administered intravenously with any pharmaceutically acceptable carrier, *e.g.*, with conventional medium such as an aqueous saline medium, or in blood plasma medium, as a pharmaceutical composition for intravenous injection. Such medium may also contain conventional pharmaceutical materials such as, for example, pharmaceutically acceptable salts to adjust the osmotic pressure, buffers, preservatives and the like. Among the preferred media are normal saline and plasma. Suitable pharmaceutical acceptable carriers are known to the person skilled in the art. In this regard reference can be made to, *e.g.*, *Remington's Practice of Pharmacy*, 11th ed. and in J. of. Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, No. 5, Sept-Oct., p. 238-311 see table page 240 to 311, both publication include herein by reference.

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

In accordance with the present invention, the radiolabelled compounds having general chemical Formula II either as a neutral complex or as a salt with a pharmaceutically acceptable counterion 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 radiolabeling 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

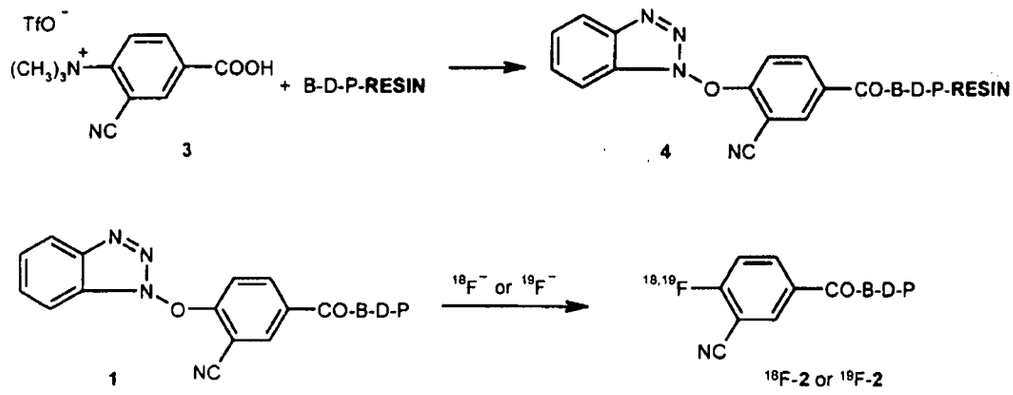
about 30 ml. For diagnostic purposes after intravenous administration, imaging of the organ or tumor *in vivo* can take place in a matter of a few minutes. Preferably, imaging takes place between two minutes and two hours, after injecting into patients. In most instances, a sufficient amount of the administered dose will accumulate in the area to be imaged within about 0.1 of an hour to permit the taking of scintigraphic images. Any conventional method of scintigraphic imaging for diagnostic purposes can be utilized in accordance with this invention.

In general, compounds having general chemical Formula II can be generated from compounds having general chemical Formula I by labeling compounds having general chemical Formula I with fluorine isotope, more preferably with ^{18}F, or ^{19}F, and most preferably with ^{18}F. Methods and conditions for such labeling reactions are well known to the skilled person (F.Wüst, C.Hultsch, R.Bergmann, B.Johannsen and T.Henle. *Appl. Radiat. Isot.*, *59*, 43-48 (2003); Y.S.Ding, C.Y.Shiue, J.S.Fowler, A.P.Wolf and A.J.Plenevaux, *Fluorine Chem.*, *48*, 189-205 (1990).

Scheme 3 illustrates a generally applicable synthetic route for generating a compound having general chemical Formula I and subsequent radiolabeling of this compound with for example ^{18}F or ^{19}F in order to arrive at a compound having general chemical Formula II. Scheme 3 depicts the formation of an O- benzotriazolyl substituted aromatic moiety connected to a peptide, compound **1**, which is to be understood as a general representative of any compound having general chemical Formula I, and subsequent direct radiolabeling towards the corresponding ^{18}F- or ^{19}F-labelled compound **2**, respectively, which represents a compound having general chemical Formula II. Compound **1**, containing an O-benzotriazolyl moiety is prepared by 1-hydroxybenzo-triazole mediated coupling of trimethylammonium benzoic acid, compound **3**, to a resin bound protected peptide with the concomitant displacement of trimethylammonium with O-benzotriazole. Compound **1** was obtained by the cleavage from the resin according to well known methods in peptide chemistry (W.C.Chan and P.D.White (Editors) "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*", Oxford University Press (2000), and references therein). The oxabenzotrizole moiety can be displaced by ^{18}F or ^{19}F under standard conditions (F.Wüst, C.Hultsch, R.Bergmann, B.Johannsen and T.Henle. *Appl. Radiat. Isot.*, *59*, 43-48 (2003); Y.S.Ding, C.Y.Shiue, J.S.Fowler, A.P.Wolf and A.J.Plenevaux, *Fluorine Chem.*, *48*, 189-205 (1990). The oxabenzotrizole moiety can also be substituted with cold fluoride (^{19}F). In general, this method is applicable to the generation of all compounds

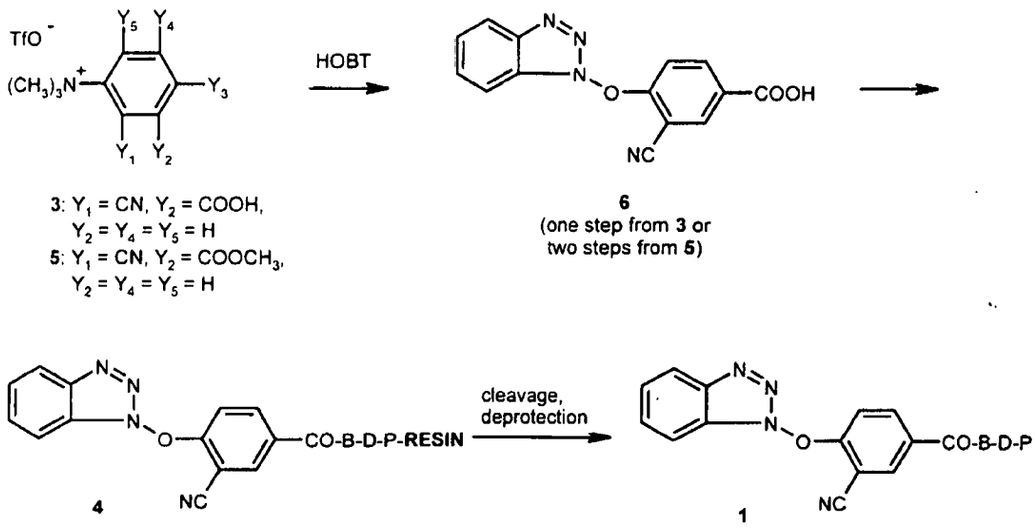
having general chemical Formula I and to the subsequent radiolabeling of such compounds in order to arrive at all compounds having general chemical Formula II.

Scheme 3



Scheme 4 depicts an alternative method for generating a compound having general chemical Formula I. According to this method, 4-oxobenzotriazolylbenzoic acid, compound **6,** can be prepared independently, and is coupled later to the terminus of resin bound B-D-P. Compound **1**, which is to be understood as a general representative of any compound having general chemical Formula I, was obtained by the cleavage from the resin according to well known methods in peptide chemistry. In general this method is applicable to the generation of all compounds having general chemical Formula I.

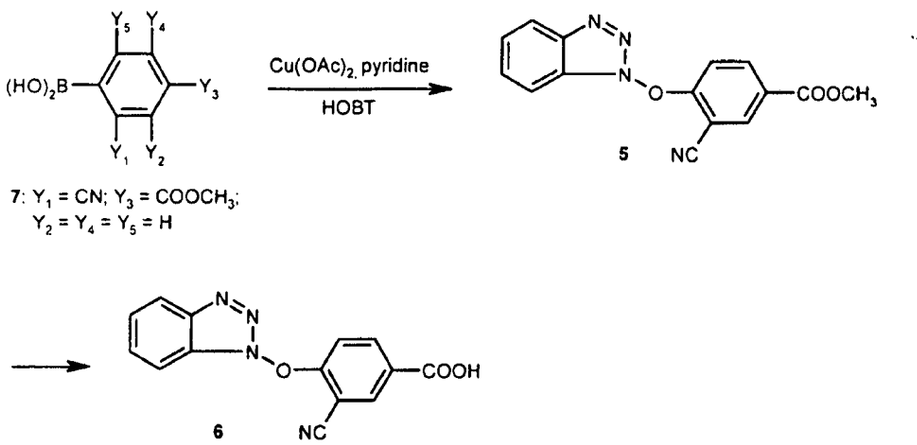
Scheme 4



The invention also refers to two other independent methods for the preparation of compounds having general chemical Formula I. These methods are illustrated in Schemes 5 and 6. Again, these methods are applicable to the generation of all compounds having general chemical Formula I.

The intermediate **6** can also be prepared from the corresponding boronic acids **7** by copper promoted displacement, according to, *e.g.*, the general method described in P.Y.S.Lam, G.Charles, C.G.Clark, S.Saubern, J.Adams, M.Kristin, K.M.Averill, M.T.Chan, A.Combs. "*Copper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Coupling with Arylboronic Acid and Arylstannane*" *SynLett.*, 5, 674 (2000).

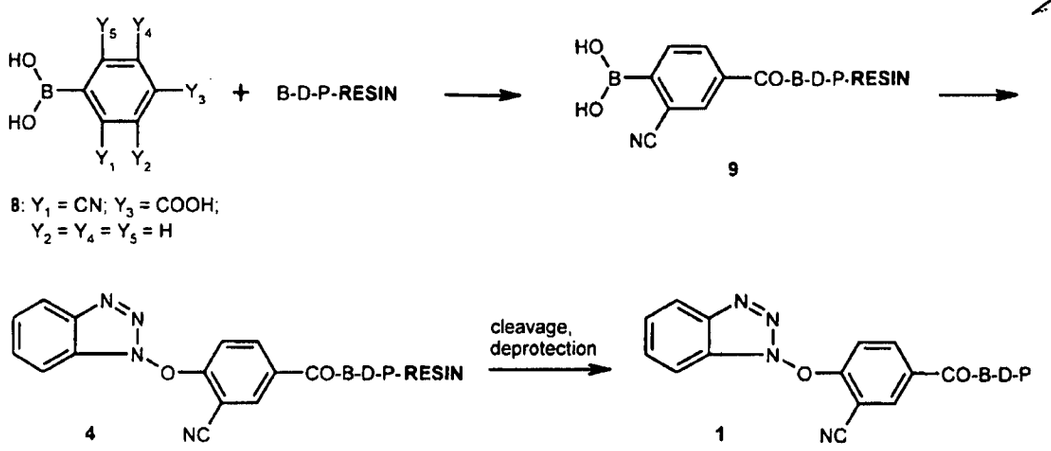
Scheme 5



Compound **6** is converted to compound **1**, which is to be understood as a general representative of any compound having general chemical Formula I, as shown in scheme 4.

Compound **1**, which is to be understood as a general representative of any compound having general chemical Formula I, can also be prepared in solid phase as shown in Scheme 6.

Scheme 6



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 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.

EXAMPLES:

The compounds having general chemical Formula I of the present invention can be synthesized depending on the nature of the moiety LG-O-($C_6Y^1Y^2Y^3Y^4$)- (??). The peptide portion of –A-B-D-P can conveniently be prepared according to 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).

General

Peptide synthesis was carried out using Rink-Amide resin (0,68 mmol/g) following standard Fmoc strategy (G.B.Fields, R.L.Noble, "*Solid phase peptide synthesis utilizing 9-*

fluorenylmethoxycarbonyl amino acids", *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1990; 35: 161–214). All amino acid residues were, if not further specified, L-amino acid residues.

Fmoc-deprotection (general procedure)

The resin-bound Fmoc peptide was treated with 20% piperidine in DMF (v/v) for 5 min and a second time for 20 min. The resin was washed with DMF (2×), CH_2Cl_2 (2×), and DMF (2×).

HBTU/HOBT coupling (general procedure)

A solution of Fmoc-Xaa-OH (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq), DIEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine peptide and shaken for 90 min at room temperature. The coupling was repeated for another 60 min and the resin was washed with DMF (2×), CH_2Cl_2 (2×), and DMF (2×).

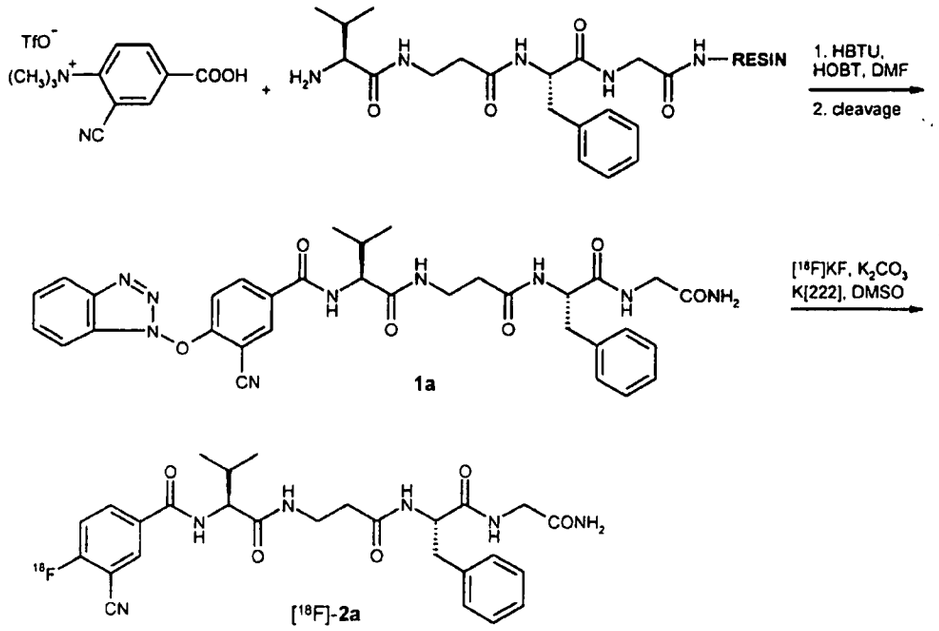
Radiolabeling (general procedure)

No-carrier-added aqueous [^{18}F]fluoride ion was produced by irradiation of [^{18}O]H_2O via the $^{18}O(p,n)^{18}F$ nuclear reaction. Resolubilization of the aqueous [^{18}F]fluoride (500–1500 MBq) was accomplished by filtration through a QMA SepPak which was preconditioned with 5 ml 0,5M K_2CO_3, washed with 5 ml water, and dried by pushing through air. 100 µl of the ^{18}F were passed through the SepPak and dried by pushing through air. The ^{18}F was eluted into a conical vial with 4 ml Kryptofix 2.2.2®/MeCN/K_2CO_3/water mixture. The resulting solution (50-500 MBq) was dried azeotropically four times in an N_2 stream at 120°C. To the vial containing anhydrous [^{18}F]fluoride was added the fluorination precursor (1-4 mg) in DMSO (300-500 µl). After incubation at 50-70 °C for 15-60 min, the crude reaction mixture was analyzed using an analytical HPLC (Column Zorbax SB C18, 50×4.6mm, 1.8µ, 2ml/min, solvent A: H_2O, solvent B: MeCN, gradient: 5%-95% B in 7 min or Column Econosphere C18 , 53×7mm, 3µ, 3ml/min (Alltech), solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN/H_2O 9/1 + 0.1% TFA, gradient: 5-95% B in 7 min).

Synthesis and labeling of 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide (**1a**, Example 1, cf. scheme 3):

4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide was synthesized from the corresponding resin bound tetrapeptide and (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate followed by cleavage and deprotection as shown below.

The peptide was fluorinated with [^{18}F]potassium fluoride in the presence of K_2CO_3 and Kryptofix 2.2.2® in DMSO to yield ^{18}F-labelled peptide.



The resin-bound tetrapeptide was prepared according to the above described general procedures. The solution of (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 4 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product (**1a**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 6.72 min, and ESI-MS: *m/z* = 654.2 $(M+H)^+$.

Labeling was performed according to the above described general procedure. The F-18 labeled product ([^{18}F]-**2a**) was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard [^{19}F]-**2a** on the Econsphere analytical HPLC.

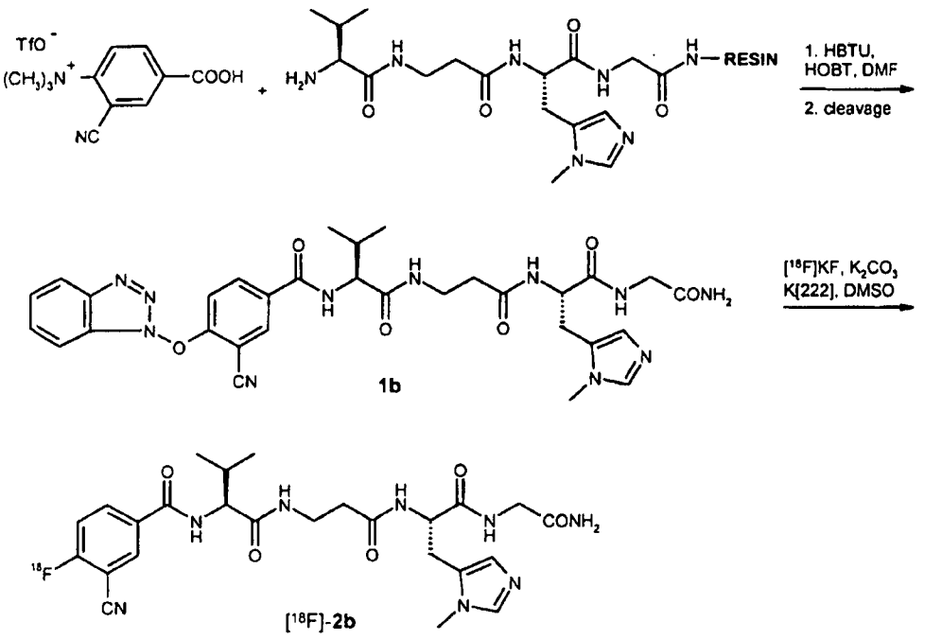
<u>Synthesis of 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide (F-19 fluoro standard [^{19}F]-**2a**)</u>

The resin-bound tetrapeptide (H-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycinyl-Rink amide resin) was prepared according to the above described general procedures. The solution of 3-Cyano-4-fluoro-benzoic acid (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 4 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product ([^{19}F]-**2a**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 6.03 min, and ESI-MS: *m/z* = 539.1 $(M+H)^+$.

Synthesis and labeling of 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide (**1b**, Example 2, cf. scheme 3):

4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide was synthesized from the corresponding resin bound tetrapeptide and (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate followed by cleavage and deprotection as shown below.

The peptide was fluorinated with [^{18}F]potassium fluoride in the presence of K_2CO_3 and Kryptofix 2.2.2® in DMSO to yield ^{18}F-labelled peptide.



The resin-bound tetrapeptide was prepared according to the above described general procedures. The solution of (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 12 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product (**1b**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 5.22 min, and ESI-MS: *m/z* = 658.1 $(M+H)^+$.

Labeling was performed according to the above described general procedure. The F-18 labeled product ([^{18}F]-**2b**) was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard ([^{19}F]-**2b**) on the Econsphere analytical HPLC.

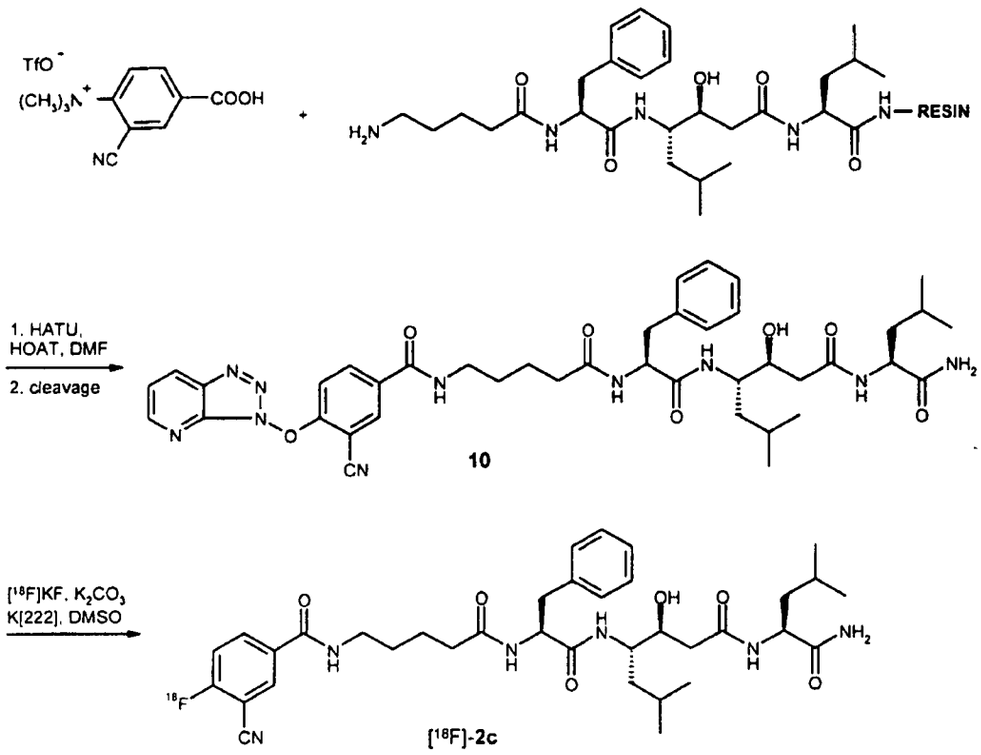
Synthesis of 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide (F-19 fluoro standard [^{19}F]-**2b**):

The resin-bound tetrapeptide (H-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycinyl-Rink amide resin) was prepared according to the above described general procedures. The solution of 3-

cyano-4-fluoro-benzoic acid (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 4 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product ([^{19}F]-**2b**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 4.45 min, and ESI-MS: *m/z* = 543.1 $(M+H)^+$.

Synthesis and labeling of 3-cyano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide (**10**, Example 3, cf. scheme 3):

3-Cyano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide was synthesized from the corresponding resin bound tetrapeptide and (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate followed by cleavage and deprotection as shown below. The peptide was fluorinated with [^{18}F]potassium fluoride in the presence of K_2CO_3 and Kryptofix 2.2.2® in DMSO to yield ^{18}F-labelled peptide.



The resin-bound tetrapeptide was prepared according to the above described general procedures. The solution of (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate (4 eq), HATU (4 eq), HOAT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 12 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product (**10**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 6.33 min, and ESI-MS: *m/z* = 797.4 $(M+H)^+$.

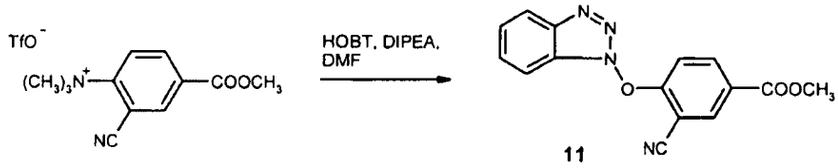
Labeling was performed according to the above described general procedure. The F-18 labeled product ([^{18}F]-**2c**) was confirmed by co-injection with the non-radioactive F-19 fluoro standard ([^{19}F]-**2c**) on the Econsphere analytical HPLC.

Synthesis of 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide (F-19 fluoro standad [^{19}F]-**2c**):

The resin-bound tetrapeptide (H-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucinyl-Rink amide resin) was prepared according to the above described general procedures. The solution of 3-cyano-4-fluoro-benzoic acid (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine tetrapeptide and shaken for 4 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product ([^{19}F]-**2c**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 6.35 min, and ESI-MS: *m/z* = 681.1 $(M+H)^+$.

Synthesis of 4-(benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoic acid methyl ester (**11**, Example 4, cf. scheme 4):

4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoic acid methyl ester was synthesized from the (2-cyano-4-methoxycarbonyl-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate as shown below.

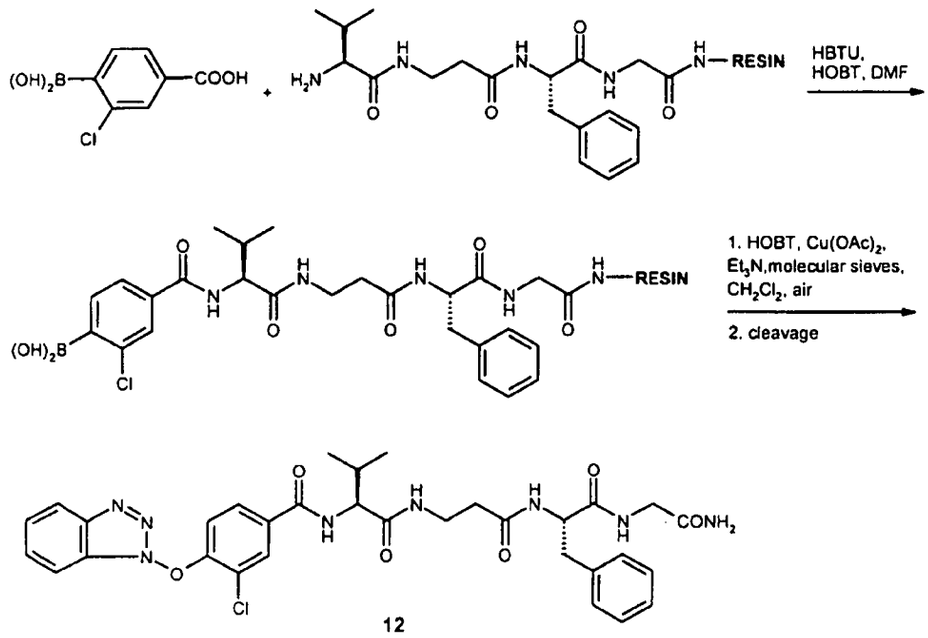


11

3-Cyano-4-(trimethylammonium)benzoic acid methylester trifluoromthanesulfonate, HOBT and DIPEA and were dissolved in DMF and stirred for 8 h. The solvent was removed and the residue was purified by RP-HPLC. The purified product (**11**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 8.62 min, and ESI-MS: *m/z* = 295.0 $(M+H)^+$.

Synthesis of 4-(benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide (**12**, example 5, cf. scheme 6):

4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide was synthesized from the corresponding resin bound tetrapeptide and 2-chloro-4-carboxy-phenylboronic acid followed by copper-mediated displacement of the boronic acid moiety with HOBT and subsequent cleavage as shown below.



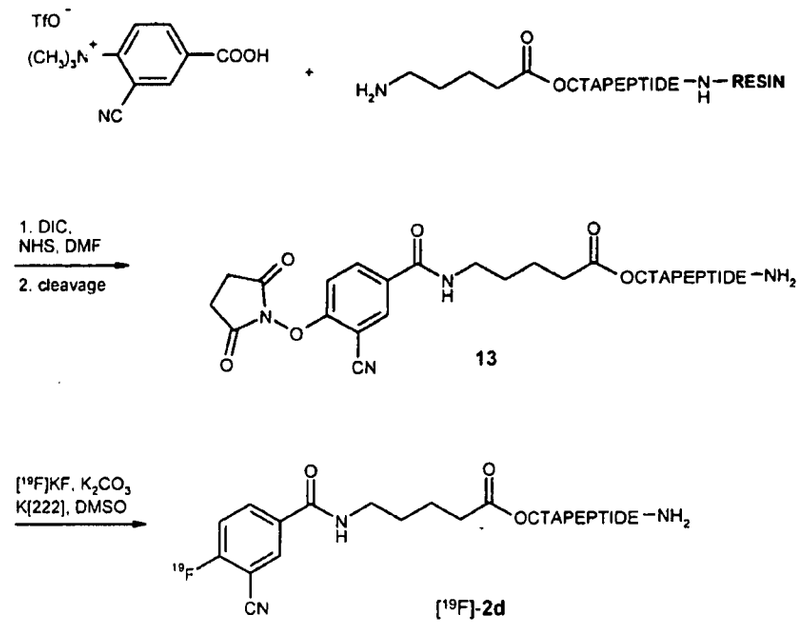
12

The resin-bound tetrapeptide was prepared according to the above described general procedures. The boronic acid derivative (4 eq) was solved in DMF together with HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) and DIPEA (4 eq). The solution was shaken with the resin-bound tetrapeptide for 4 h. The resin was then washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×). The resin was then shaken with solution of HOBT (4 eq), copper(II)acetate (6 eq) and triethylamine (8 eq) in CH_2Cl_2, and 4Å molecular sieves for 48 h at ambient temperature. During the reaction the solution was exposed to air. The resin was then washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried *in vacuo*. Cleavage of the product from resin was achieved by treatment with TFA/water (80 : 20 v-%) for 2 h. The product was precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product (**12**) was analyzed by RP-HPLC (5-95 % acetonitrile / 12 min): t_r = 5.79 min and ESI-MS: *m/z* = 663.2 $(M+H)^+$.

Synthesis of 5-[3-cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoylamino]-(5-aminopentanoyl)-octapeptide amide (**13**, Example 6, cf. scheme 3):

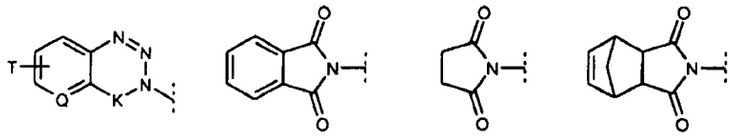
5-[3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoylamino]-(5-aminopentanoyl)-octapeptide amide was synthesized from the corresponding resin bound nonapeptide and (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoromthanesulfonate followed by cleavage and deprotection as shown below. The peptide was fluorinated with

[^{19}F]potassium fluoride in the presence of K_2CO_3 and Kryptofix 2.2.2® in DMSO to yield ^{19}F-labelled peptide.



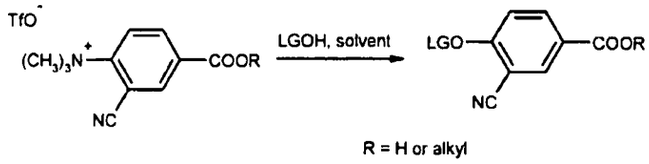
The resin-bound nonapeptide was prepared according to the above described general procedures. The solution of (4-carboxy-2-cyano-phenyl)-trimethyl-ammonium trifluoro-methanesulfonate (4 eq), diisopropylcarbodiimide (DIC, 4 eq), N-hydroxysuccinimide (NHS, 4 eq) and DIPEA (4 eq) in DMF was added to the resin-bound free amine nonapeptide and shaken for 12 h at ambient temperature. The resin was washed with DMF (4×) and CH_2Cl_2 (4×) and dried in vacuum. The peptide was cleaved from resin by treatment with a mixture of TFA, water, phenol and triisopropylsilane (85:5:5:5 v-%). The peptide was then precipitated with methyl-*tert*-butyl ether, the solvent was removed by centrifugation, and the crude product was purified by RP-HPLC. The purified product (**13**) was confirmed by RP-HPLC and ESI-MS. Compound **13** may be fluorinated with [^{19}F]potassium fluoride according to the above described method. Fluorinated product [^{19}F]-**2d** could be confirmed by HPLC-MS of the crude reaction mixture.

For the following procedures, LG was selected from the group comprising



wherein T is H or Cl, Q is CH or N, K is absent or C=O, having general chemical Formula I.

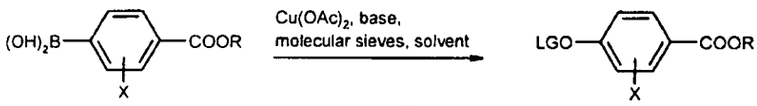
Procedure for the displacement of the trimethylamino group by a N-hydroxy-type leaving group (LGOH):



R = H or alkyl

3-Cyano-4-(trimethylammonio)benzoic acid or a corresponding alkyl ester thereof was solved in DMF, DMSO, acetonitrile, DMPU or any solvent suitable for a nucleophilic aromatic substitution reaction. To this solution was added the N-hydroxy-type leaving group according to the above definition. A base like tertiary amine (triethylamine, DIPEA), potassium carbonate, or sodium hydride or a comparable base may be added. The solution was then stirred at ambient temperature, elevated temperature or under microwave conditions. The product was obtained after removal of the solvent and purification of the crude by reversed phase or normal phase chromatography.

Procedure for the displacement of a boronic acid group by a N-hydroxy-type leaving group (LGOH):

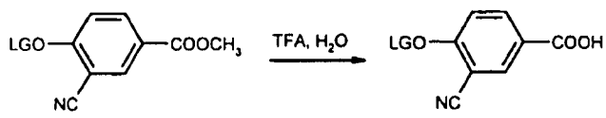


R = H or alkyl
X = Cl, CN, NO_2 or SO_2CH_3

The substituted 4-carboxyphenylboronic acid or a corresponding alkylcarboxylic ester thereof was solved in either CH_2Cl_2, DMF, DMSO, acetonitrile, DMPU or mixtures thereof. To this solution was added the N-hydroxy-type leaving group according to the above definition, an amine base like triethylamine, DIPEA or pyridine, copper(II)acetate or a comparable copper salt, and molecular sieves. Ionic liquid (BMI or related) could be added. The solution was then stirred at ambient temperature in the presence of air or molecular oxygen. Alternatively the reaction can be carried out using an oxidative agent like TEMPO, possibly under elevated temperature. The product was obtained after

removal of the solvent and purification of the crude by reversed phase or normal phase chromatography.

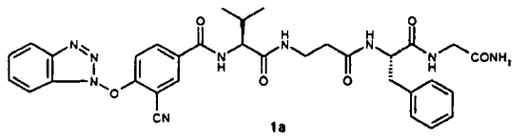
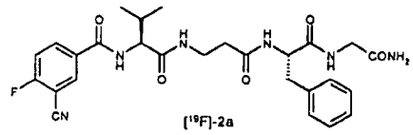
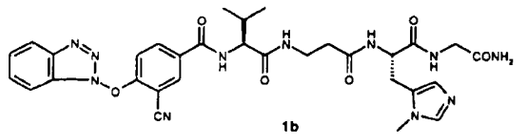
Procedure for the saponification of 3-cyano-4-(LGO)-benzoic acid alkyl esters:

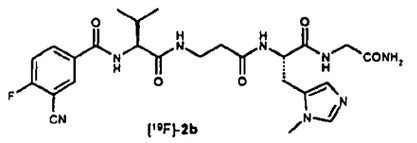
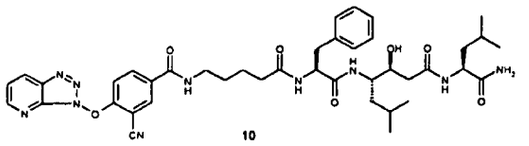
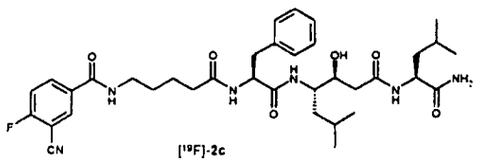
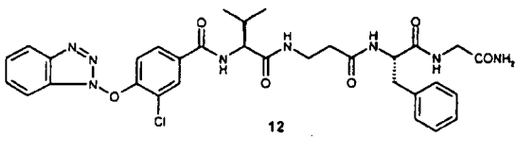


The alkyl ester was treated with a mixture of TFA and water under ambient or elevated temperature. Subsequently, the solvent was removed and the crude benzoic acid was purified by normal phase or reversed phase chromatography. The benzoic acid derivative was coupled to a resin-bound free amine peptide using one of various standard coupling conditions known in the literature.

Analytical data for non-radioactive compounds

Compounds were analyzed on a Purosher® C-18, 4x125mm, 5µm pore size, 1ml/min, solvent A: H_2O + 0.1%TFA, solvent B: MeCN + 0.1%TFA, gradient: 5-95% B in 12 min. Products were confirmed by ESI-MS. Purity was assessed by UV (215 nm). The following Table summarizes retention times and observed ESI-MS signals of the shown compounds.

Preparative Example	Retention Time	$[M+H]^+$
 1a	6.72 min	654,2
 [^{19}F]-2a	6.03 min	539.1
 1b	5.22 min	658,1

 [^{19}F]-2b	4.45 min	543.1
 10	6.33 min	797.4
 [^{19}F]-2c	6.35 min	681.1
 12	5.79 min	663.2

Analysis of F-18-fluorinated compounds and comparison with labelling of the corresponding trimethylammonium precursor

The identity of F-18 radiolabelled products was confirmed by coinjection with the non-radioactive F-19 fluoro standard on the Econospher analytical HPLC (see general procedure for radiolabeling).

Fig. 1 shows the radiotrace of the crude reaction mixture after incubating precursor **1a** and "F-18" according to the above described general procedure for radiolabeling for 60 min.

Fig. 2 shows the radiotrace of the crude reaction mixture after incubating precursor **13** and "F-18" according to the above described general procedure for radiolabeling for 60 min for comparison.

Fig. 3 shows radio- and UV-trace of the reaction according to Fig. 1 coinjected with the F-19 fluoro standard [^{19}F]-**2a**.

Fig. 4 shows radio- and UV-trace of the reaction according to Fig. 2 coinjected with the F-19 fluoro standard [^{19}F]-**2a**.

Figures 1 and 2 are superposable for the F-18-2a pic. The same is observed for Figures 3 and 4.

Biodistribution of F-18-Bombesin analog

Fig 6:

wherein Bombesin analogue is Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2

Radiolabeling of this bombesin analogue with F-18 was carried out via the method. The radiochemical yield was approx. 27% (decay corrected) giving 76 MBq in 50µl ethanol with a radiochemical purity of >99% by HPLC and a specific activity of ~480 GBq/ mmol.

Nude mice bearing human prostate cancer PC-3 were injected with 100 µl radioactive peptide dissolved in PBS containing 135 kBq per animal. For blocking 100 µg unlabeled gastrin-releasing peptide was co-injected. One hour post injection the animals were sacrificed and organs dissected for counting in a gamma-counter. Values are expressed as percent of the injected dose per gram organ weight.

	1h %ID/g	**1h Blocking %ID/g**
Tumor (% ID/g)	1,00 ±0,01	0,18 ±0,03
Blood (% ID/g	0,05 ±0,01	0,12 ±0,00
Muscle (% ID/g	0,02 ±0,00	0,03 ±0,02
Pancreas (% ID/g	0,34 ±0,03	0,10 ±0,02
Liver (% ID/g	0,35 ±0,13	0,39 ±0,05
Kidneys (% ID/g	0,24 ±0,02	0,71 ±0,12
Tumor/ Tissue-Ratios		
T/ Blood	21,03 ±11,92	1,57 ±0,22
T/ Muscle	59,99 ±29,53	6,31 ±3,27

It can be seen that ^{18}F-labelled bombesin analog accumulates in tumor and the targeting agent ^{18}F- labelled bombesin is specific since the blocking values are low in case of tumor and inchanged for the other tissue.

Comparison of ^{18}F-labelled bombesin analogs

Protocol as above

Table 1

Table 1 shows biodistribution in Nude mice bearing human prostate cancer PC-3 were injected with 100 µl radioactive peptide dissolved in PBS containing 135 kBq per animal.

Bombesin Analogs for PET: Comparison with 18F-choline (FCH) and 18F-FB-Lys-BN

Figure 5 shows that tumor – tissue ratio of Bombesin analog Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2 is 2,5 time higher than the tumor – tissue ratio of 18F-choline (FCH) and 18F-FB-Lys-BN.

Synthesis of H-Y-E: Solid-phase peptide synthesis (SPPS) involves the stepwise addition of amino acid residues to a growing peptide chain that is linked to an insoluble support or matrix, such as polystyrene. The C-terminal residue of the peptide is first anchored to a commercially available support (*e.g.*, Rink amide resin) with its amino group protected with an N-protecting agent, fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC) group. The amino protecting group is removed with suitable deprotecting agent such as piperidine for FMOC and the next amino acid residue (in N-protected form) is added with a coupling agents such as dicyclohexylcarbodiimide (DCC), di-isopropyl-cyclohexylcarbodiimide (DCCI), hydroxybenzotriazole (HOBt). Upon formation of a peptide bond, the reagents are washed from the support. After addition of the final residue of (Y), the peptide is attached to the solid support is ready for the coupling of RG--L_1--B_1-OH.

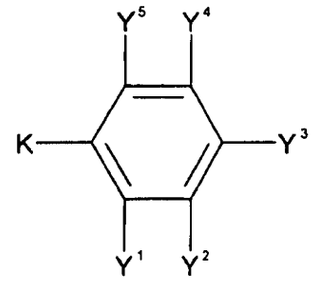
It is understood that the examples and embodiments described herein are for illustrative purpose only and that various modifications and changes in light thereof as well as combinations of features described in this application will be suggested to persons skilled in the art and are to be included within the spirit and purview of the described invention

and within the scope of the appended claims. From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions. The entire disclosure[s] of all applications, patents and publications, cited herein are incorporated by reference herein.

Peptide sequence	Bind. Affinity (IC50)	Tumor % ID/g	Panc. % ID/g	Blocking	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	>70%	21,03	59,99
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	1.9-2.7 nM	1,8	1,3	40-70%	6,82	12,75
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	1 nM	1,38	4,16	30-90%	5,65	13,84
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	0.3-1.8 nM	1,28	1,42	>70%	4,56	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	2,57	16,77

Claims:

1. Compound having a general chemical Formula **A**:



(A)

wherein

one of **-Y¹**, **-Y²**, **-Y³**, **-Y⁴** and **-Y⁵** is a First Substituent (**-G**) which is selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, -N≡C, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, -O-C=CH_2, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, -C≡N, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, -C≡C-CF_3, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2$-CF_2-CF_3, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pyrryl, -C(CN)=$C(CN)_2$, -C-pyridyl, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, -S-C=CH_2, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$, and $-PO(OR^5)_2$ and electron-withdrawing groups wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O) group;

at least one of **-Y¹**, **-Y²**, **-Y³**, **-Y⁴** and **-Y⁵** are Further Substituents (**-Q**) which are independently from each other selected from the group comprising -H, -

CN, -halogen, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ and $-SO_2R^5$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the K (LG-O),

wherein **R^4** is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl,
R^5 is hydrogen or a linear or branched C_1-C_6 alkyl,

wherein further one of **$-Y^1$**, **$-Y^2$**, **$-Y^3$**, **$-Y^4$** and **$-Y^5$** is **-A-B-D-P**,

wherein
-A-B-D- is a bond or spacer,
P is a targeting agent, and

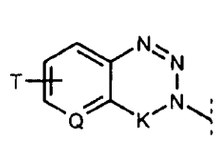
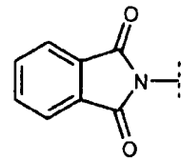
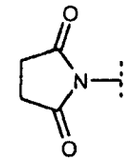
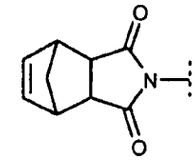
K is **LG**-O or **W**,

wherein:
LG is a leaving group, suitable for displacement by means of a nucleophilic aromatic substitution reaction and
W is a fluorine isotope (F),

as well as any pharmaceutically acceptable salts or organic or inorganic acids, hydrates, esters, amides, solvates and prodrugs thereof.

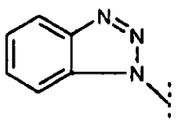
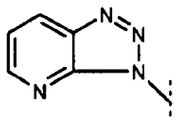
2. Compound according to claim 1, wherein **W** is radioactive or non-radioactive isotope of fluorine, more preferably ^{18}F.

3. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **LG-** is selected from the group comprising

wherein
T is H or Cl,
Q is CH or N,
K is absent or is C=O.

4. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **LG-** is selected from the group comprising

5. Compound according to any one of the preceding claims, wherein the First Substituent (**-G**) is selected from the group comprising -H, -F, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-OSO_2R^5$, $-OCF_3$, -C≡N, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C{\equiv}CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, and $-PO(OR^5)_2$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the **K** (**LG**-O) group.

6. Compound according to any one of the preceding claims, wherein the Further Substituents (**-Q**) may independently from each other be selected from the group comprising -H, -CN, -F, -Cl, -Br and $-NO_2$, wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the **K** (**LG**-O) group.

7. Compound according to any one of the preceding claims, wherein any of the First Substituent and said Further Substituents are independently from each other selected from the group comprising -H, -CN, -F, -Cl, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ and $-SO_2CH_3$ wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the **K** (**LG**-O) group.

8. Compound according to any one of the preceding claims, wherein any of the First Substituent and said Further Substituents are independently from each other selected from the group comprising -H, -CN and –Cl wherein the respective subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the **K** (**LG**-O) group.

9. Compound according to any one of the preceding claims, wherein one of Y^1 and Y^5 is selected from the group comprising CN and Cl wherein the respective

subtituent can be in ortho, para or meta position in respect of the **K** (**LG**-O) group.

10. Compound according to any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl, R^5 is hydrogen or linear or branched C_1-C_4 alkyl.

11. Compound according to any one of the preceding claims, wherein

-A- is selected from the group comprising be selected from the group comprising a bond, -CO-, $-SO_2-$,$-(CH_2)_d$-CO-, -SO-, -C≡C-CO-, $-[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-CO-, $-[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n-SO_2-$, -C(=O)-O-, $-NR^{10}-$, -O-, $-(S)_p-$, -$C(=O)NR^{12}-$, $-NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, -C(=S)O-, C_1-C_6 cycloalkyl, alkenyl, heterocycloalkyl, unsubstituted and substituted aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkyloxy, aryloxy, aralkyloxy, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, -$NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- and -NH-O-,

wherein

d is an integer of from1 to 6,

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

-E- is a bond, -S-, -O- or $-NR^9-$,

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

p is any integer of from 1 to 3;

R^{10} and R^{12}, independently, are H, C_1-C_{10} alkyl, aryl, heteroaryl or aralkyl and R^{13} is H, substituted or non substituted, linear or branched C_1-C_6 alkyl, aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl.

further:

-B- is -NH- or -NR'-,
wherein R' is a branched, cyclic or linear C_1-C_6 alkyl group.

and

-D- is $-(CH_2)_p$-CO- wherein p being an integer of from 1 to 10 or $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-$CO- with q being an integer of from 1 to 5,

or

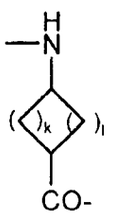
-B-D- together is a bond, one amino acid residue, an amino acid sequence with two (2) to twenty (20) amino acid residues or a non-amino acid group.

12. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **-A-** is selected from the group comprising -CO-, $-SO_2-$ and -C≡C-CO-.

13. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **-A-** is selected from the group comprising -CO- and $-SO_2-$.

14. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **B-D** is a natural or unnatural amino acid sequence or a non-amino acid group.

15. Compound according to any one of claims 14, wherein **B-D** is Arg-Ser, Arg-Ava, Lys(Me)2-β-ala, Lys(Me)2-ser, Arg-β-ala, Ser-Ser, Ser-Thr, Arg-Thr, S-alkylcysteine, Cysteic acid, thioalkylcysteine (S-S-Alkyl) or



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

16. Compound according to any one of claims 14 – 15, wherein **B-D** is
$NH-(CH_2)_p-CO-$, wherein p is an integer of from 1 to 10,
$-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, wherein q is an integer of from 1 to 5,
-NH-cycloalkyl-CO- wherein cycloalkyl is selected from C_5-C_8 cycloalkyl, or
$-NH-heterocycloalkyl-(CH_2)_v-CO-$ 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,.

17. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is peptide, peptidomimetic, oligonucleotide or small molecule.

18. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is a peptide comprising from 4 to 100 amino acids.

19. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is selected from the group comprising bombesin, somatostatin receptor specific peptides, somatostatin, the derivatives and related peptides thereof, neuropeptide Y, neuropeptide Y_1, the derivatives and related peptides thereof, gastrin, gastrin releasing peptide, the derivatives and related peptides thereof, epidermal growth factor (EGF of various origin), insulin growth factor (IGF) and IGF-1, integrins ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), LHRH agonists and antagonists, transforming growth factors, particularly TGF-α, angiotensin, cholecystokinin receptor peptides, cholecystokinin (CCK) and the analogs thereof; neurotensin and the analogs thereof, thyrotropin releasing hormone, pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP) and the related peptides thereof, chemokines, substrates and inhibitors for cell surface matrix metalloproteinase, prolactin and the analogs thereof, tumor necrosis factor, interleukins (IL-1, IL-2, IL-4 or IL-6), interferons, vasoactive intestinal peptide (VIP) and the related peptides thereof.

20. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is selected from the group comprising bombesin, somatostatin, neuropeptide Y_1 and analogs thereof.

21. Compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is selected from the group comprising bombesin analogs having a sequence of formula III or IV:

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

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

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

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

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

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

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

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

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

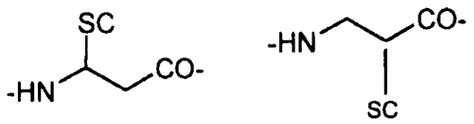
AA_1 = Gln, Asn or Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

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



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

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

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

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

22. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is - NR^7-peptide, or -$(CH_2)_n$-peptide, -O-$(CH_2)_n$- peptide or -S-$(CH_2)_n$- peptide , NR^7- small-molecule, or -$(CH_2)_n$- small-molecule, -O-$(CH_2)_n$- small-molecule or -S-$(CH_2)_n$- small-molecule, NR^7- oligonucleotide, or -$(CH_2)_n$- oligonucleotide, -O-$(CH_2)_n$- oligonucleotide or -S-$(CH_2)_n$- oligonucleotide, wherein n is an integer of from 1 to 6.

23. The compound according to any one of the preceding claims, wherein $\mathbf{R^7}$ is hydrogen or unbranched or branched C_1-C_6 alkyl.

24. The compound according to any one of the preceding claims, wherein $\mathbf{R^7}$ is hydrogen or methyl.

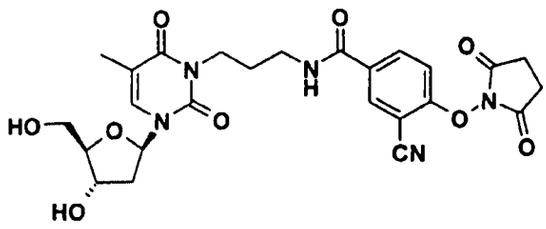
25. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is a small molecule having a molecular mass of from 200 to 800.

26. The compound according to any one of the preceding claims, wherein **P** is a oligonucleotide.

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

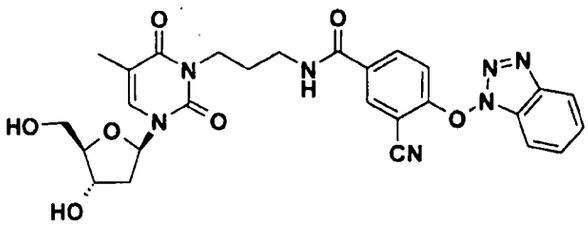
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide,
- 3-cyano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide,
- 4-(benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-chloro-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- 4-(Benzotriazol-1-yloxy)-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- 3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-Chloro-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-Chloro-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- Sta-Leu-NH_2,

3-Cyano-4-(2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yloxy)-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide:



or

3-Cyano-4-(benzotriazol-1-yloxy)-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide:



28. Compound according to any one of claims 1 – 26 comprising

- A-a-1: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-2: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-3: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-4: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-5: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-6: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-7: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- A-a-8: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-9: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-10: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- A-a-11: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-12: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-13: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-14: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a--15: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-16: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-17: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-18: 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- A-a-19: 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-20: 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-21: 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2 ,
- A-a-22: 4-[18]Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[18]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

- IIB-a-29 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-32 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-40 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-45 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

- IIB-a-47 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-56 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-62 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,

- IIB-a-64 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-69 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[18]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[18]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

- B-a-1: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a--2: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,

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

- B-a-21: 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-22: 4-[19]-Fluoro-3-trifluoromethyl-benzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-23: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-24: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-25: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-benzoyl-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-26: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-27: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2,
- B-a-28: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- B-a-29: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-30: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- B-a-31: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-32: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-33: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- B-a-34: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- B-a-35: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-36: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- B-a-37: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-38: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- B-a-39: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-40: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-41: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-42: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-43: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- B-a-44: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-45: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-46: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-47: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-48: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-49: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-49: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-50: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-51: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA-Leu-NH_2,
- B-a-52: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- B-a-53: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- B-a-54: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-55: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,

- B-a-56: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- B-a-57: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- B-a-58: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- B-a-59: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- B-a-60: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- B-a-61: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- B-a-62: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- B-a-63: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- B-a-64: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- B-a-65: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-66: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- B-a-67: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-68: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-69: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-70: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- B-a-71: 3,4-[19]-Difluorobenzoyl-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- B-a-72: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-73: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,

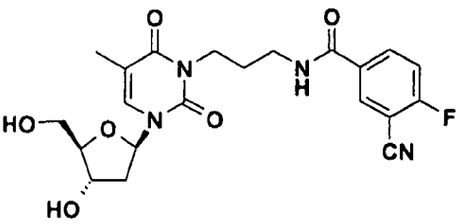
- B-a-74: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- B-a-75: 4-[19]-Fluoro-3-cyano-phenylsulfonyl -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

29. Compound according to any one of claims 1-26, comprising

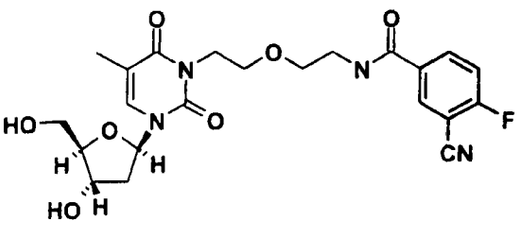
- IIA-a-76: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- IIA-a-77: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIB-a-76: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- IIB-a-77: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIA-a-78: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-79: 4-[18]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-78: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-79: 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,

- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperidyl-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-(piperazin-1-yl-acetyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]Fluoro-3-cyano-benzoyl-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide [^{19}F],
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-phenylalanyl-glycine amide [^{18}F],
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide [^{19}F],
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-valyl-β-alanyl-histidyl(π-Me)-glycine amide [^{18}F],
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide [^{19}F],

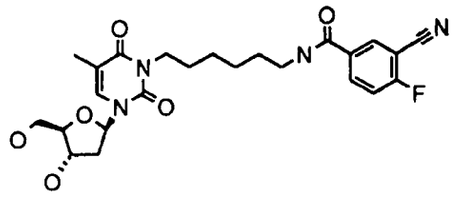
- 3-cyano-4-fluoro-benzoyl-(5-aminopentanoyl)-phenylalanyl-(4(S)-amino-3(S)-hydroxy-6-methyl)heptanoyl-leucine amide [^{18}F],
- 3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide,
- 3-Cyano-4-[19F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide,
- 3-Cyano-4-[19F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide,
- 3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide,
- 3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide,
- 3-Cyano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide,
- 3-Cyano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide.



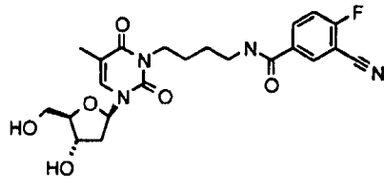
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide,
3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-propyl)-benzamide;



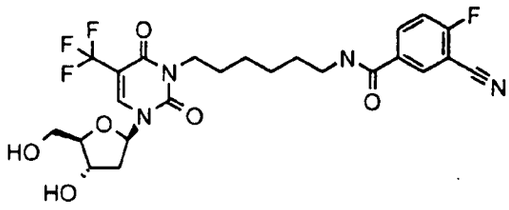
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide,
3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-thymidinyl-ethoxy]-ethyl)-benzamide;



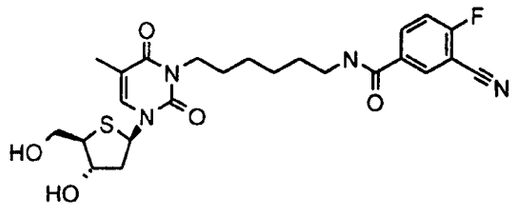
3-Cyano-4-[F-19]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide,
3-Cyano-4-[F-18]fluoro-N-(thymidinyl-hexyl)-benzamide;



3-Cyano-4-[19F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide,
3-Cyano-4-[18F]fluoro-N-(thymidinyl-butyl)benzamide;



wherein F is ^{18}F or ^{19}F,
3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide,
3-Cyano-4-fluoro-N-(trifluoromethyl thymidinyl-hexyl)benzamide;



wherein F is ^{18}F or ^{19}F,
3-Cyano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide;
3-Cyano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hydroxy-5-hydroxymethyl-tetrahydro-thiophen-2-yl)5-methyl-2,6,dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-hexyl}-benzamide;

3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2,
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2,
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2, wherein F is ^{18}F or ^{19}F .

30. The compound according to claims 1 - 26, wherein P is selected from the group comprising

Seq ID 1	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
Seq ID 2	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
Seq ID 3	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
Seq ID 4	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
Seq ID 7	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
Seq ID 8	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 12	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 17	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 23	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
Seq ID 27	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
Seq ID 28	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
Seq ID 30	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
Seq ID 32	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 33	Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
Seq ID 34	Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2
Seq ID 35	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
Seq ID 36	Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
Seq ID 42	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
Seq ID 43	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
Seq ID 46	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 48	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 49	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
Seq ID 49	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 50	Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
Seq ID 51	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
Seq ID 52	Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
Seq ID 53	Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
Seq ID 54	Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2

Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2

Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2

Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2

Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2

Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2

Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2

Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2

Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2

Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2

Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2

Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2

Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2

Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2

Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2

Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2

Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2

Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu- NH_2

Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa- NH_2.

31. Method of preparing a compound having general chemical Formula II, wherein **K** = **W**, according to any one of claims 1 – 30, in which method a compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **LG**-O, is labelled with fluorine isotope.

112

32. Method according to claim 31, comprising the step of coupling a compound having general chemical Formula A, wherein **K** = LG-O, according to any one of claims 1 – 30, with fluorine isotope to form a compound having general chemical Formula II, wherein **K** = **W**, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate or solvate thereof.

33. Method according to claims 31 and 32 wherein **W** is fluorine isotope and more preferably ^{18}F.

34. A composition comprising a compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **LG**-O or **W**, according to any one of claims 1 – 30, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, adjuvant or excipient.

35. A method for imaging diseases, the method comprising introducing into a patient a detectable quantity of a labelled compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **W**, according to any one of claims 1 – 30, or of a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

36. A method according to claim 35 wherein **W** is ^{18}F .

37. A kit comprising a sealed vial containing a predetermined quantity of a compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **LG**-O, according to any one of claims 1 – 30, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof.

38. A compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **LG**-O or W, according to any one of claims 1 – 30, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as medicament.

39. A compound having general chemical Formula A, wherein **K** = **W**, according to any one of claims 1 – 30, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as diagnostic imaging agent.

40. A compound having general chemical Formula A, wherein **K = W**, according to any one of claims 1 – 30, or a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof for use as imaging agent for positron emission tomography (PET).

41. A compound according to claims 38 to 40 wherein wherein **W** is fluorine isotope and more preferably ^{18}F.

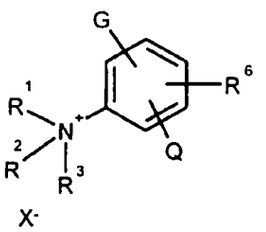
42. Use of a compound having general chemical Formula A, wherein **K = LG-O or W**, according to any one of claims 1 – 30, or of a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof for the manufacture of a medicament.

43. Use of a compound having general chemical Formula A, wherein **K = LG-O or W**, according to any one of claims 1 – 30, or of a pharmaceutically acceptable salt, hydrate, ester, amide, solvate and prodrug thereof for the manufacture of a diagnostic imaging agent.

44. The use according to claim 43 for the manufacture of a diagnostic imaging agent for imaging tissue at a target site using the imaging agent.

45. The use according to claim 44 wherein the imaging agent is positron emission tomography (PET) imaging agent.

46. A compound having general chemical Formula V:



V

wherein $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, **-G**, and **-Q**, have the same meaning as depicted above for compounds having general chemical Formula A and
R^6 is selected from the group comprising $-S(O)_2-N(H)-CH_2-C(O)OH$, $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ and C(O)OH.

47. A method of preparing compound of Formula A wherein **K** = LG-O by reacting a compound of Formula V with a targeting agent.

48. The method according to claim 47 wherein the compound of Formula A wherein **K** = LG-O and the targeting agent are reacted optionally with a condensing agent.

49. Peptide sequence selected from

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2

- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – 4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa- NH_2.

116

Figure 1:

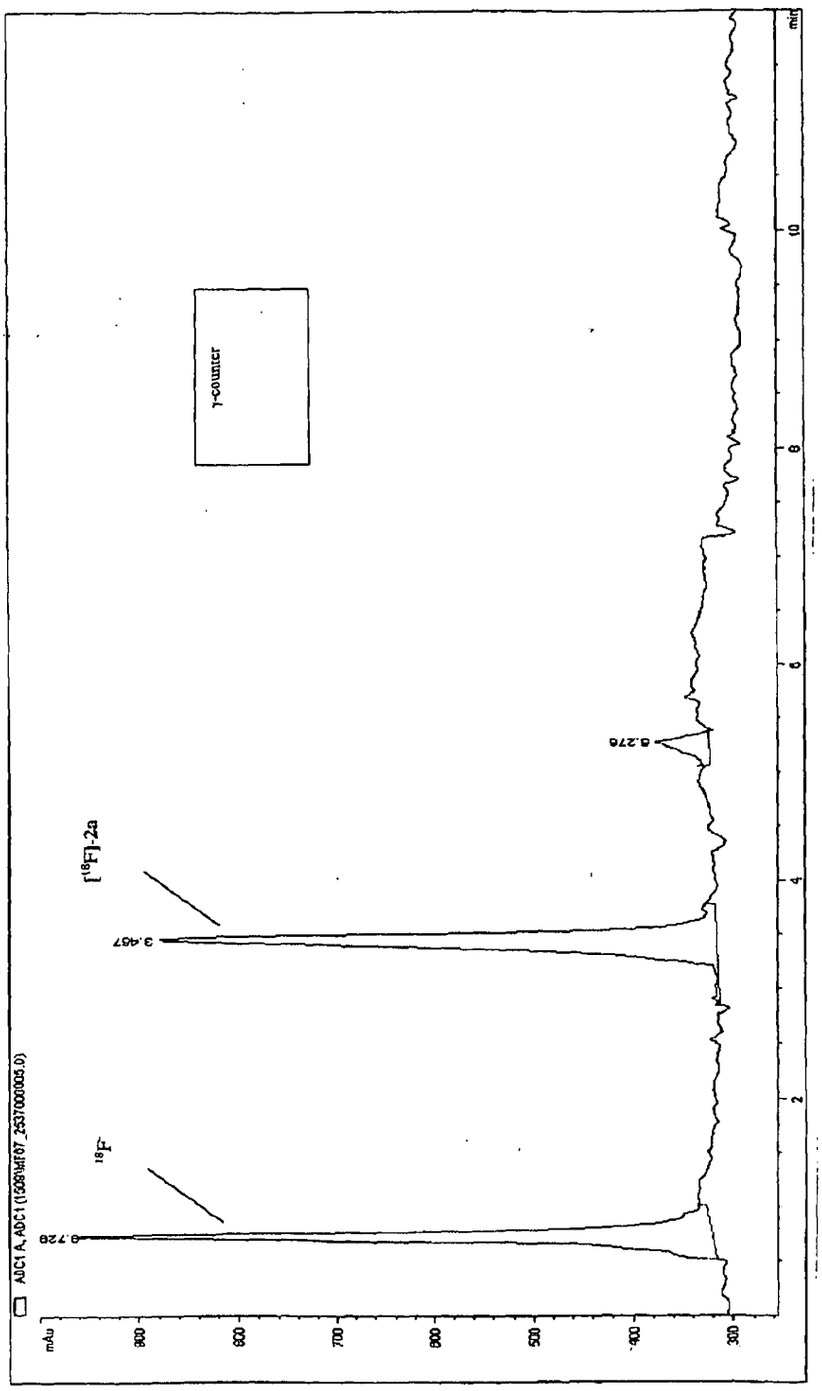

γ-counter
[18F]-2a
3.457
0.276
18F
0.728
mAu
800
600
700
900
500
400
300
2
4
6
8
10
min

Figure 2:

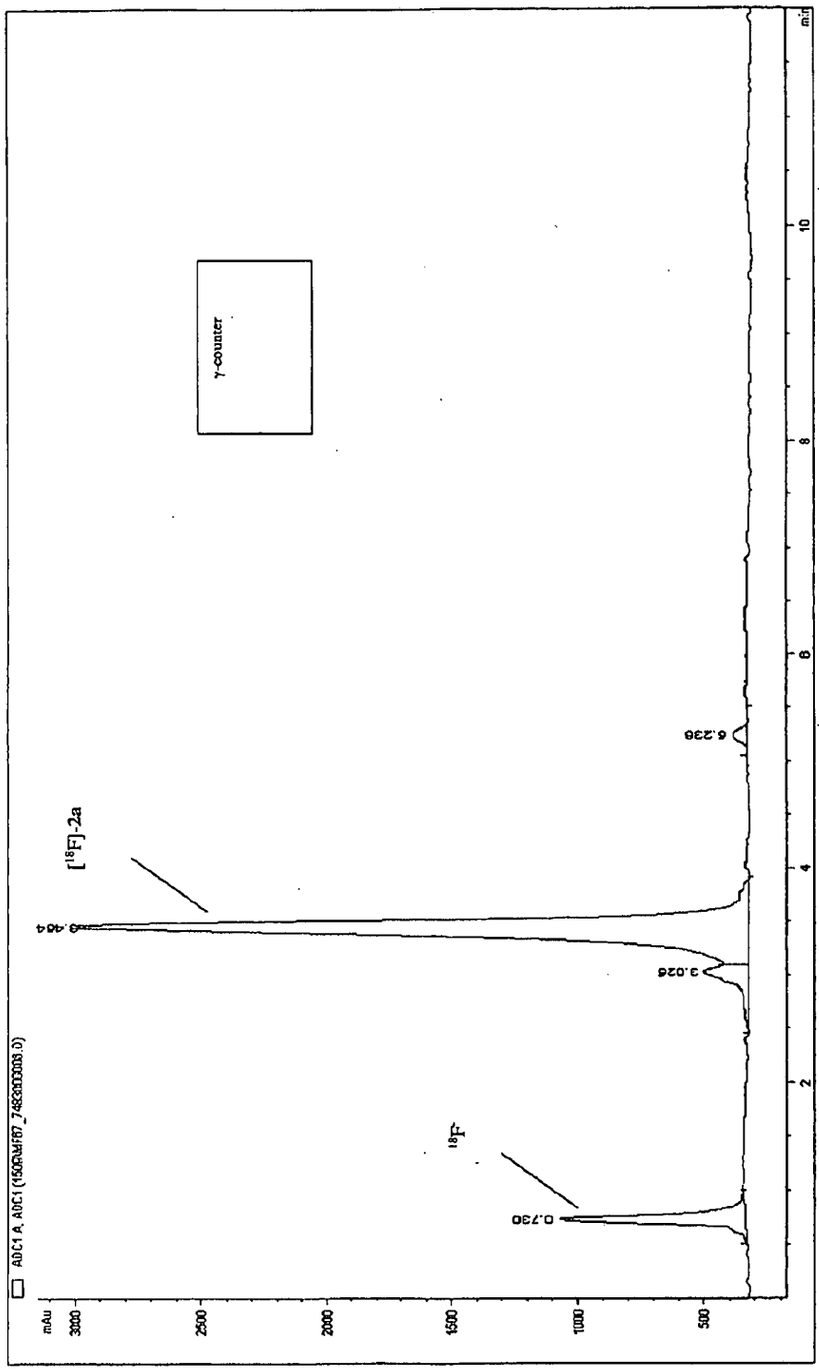

γ-counter
[18F]-2a
18F
6.238
3.026
0.730
mAu
3000
2500
2000
1500
1000
500
min
2
4
6
8
10

Figure 3:

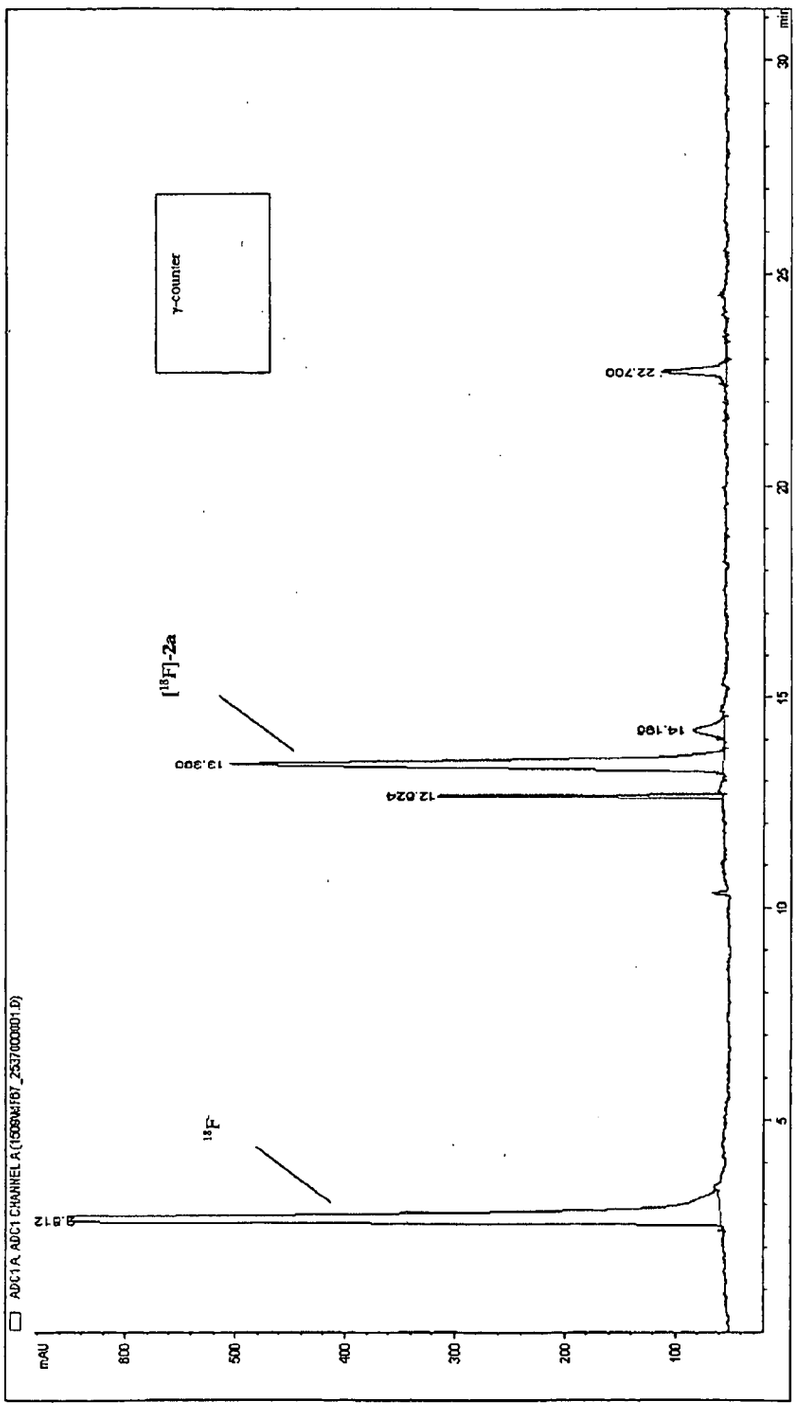

γ-counter
[18F]-2a
18F-
22.700
14.188
13.300
12.624
8.812
ADC1A, ADC1 CHANNEL A (1506N4F67_2537000001.D)
mAU
800
600
400
300
200
100
min
30
25
20
15
10
5

Figure 4:

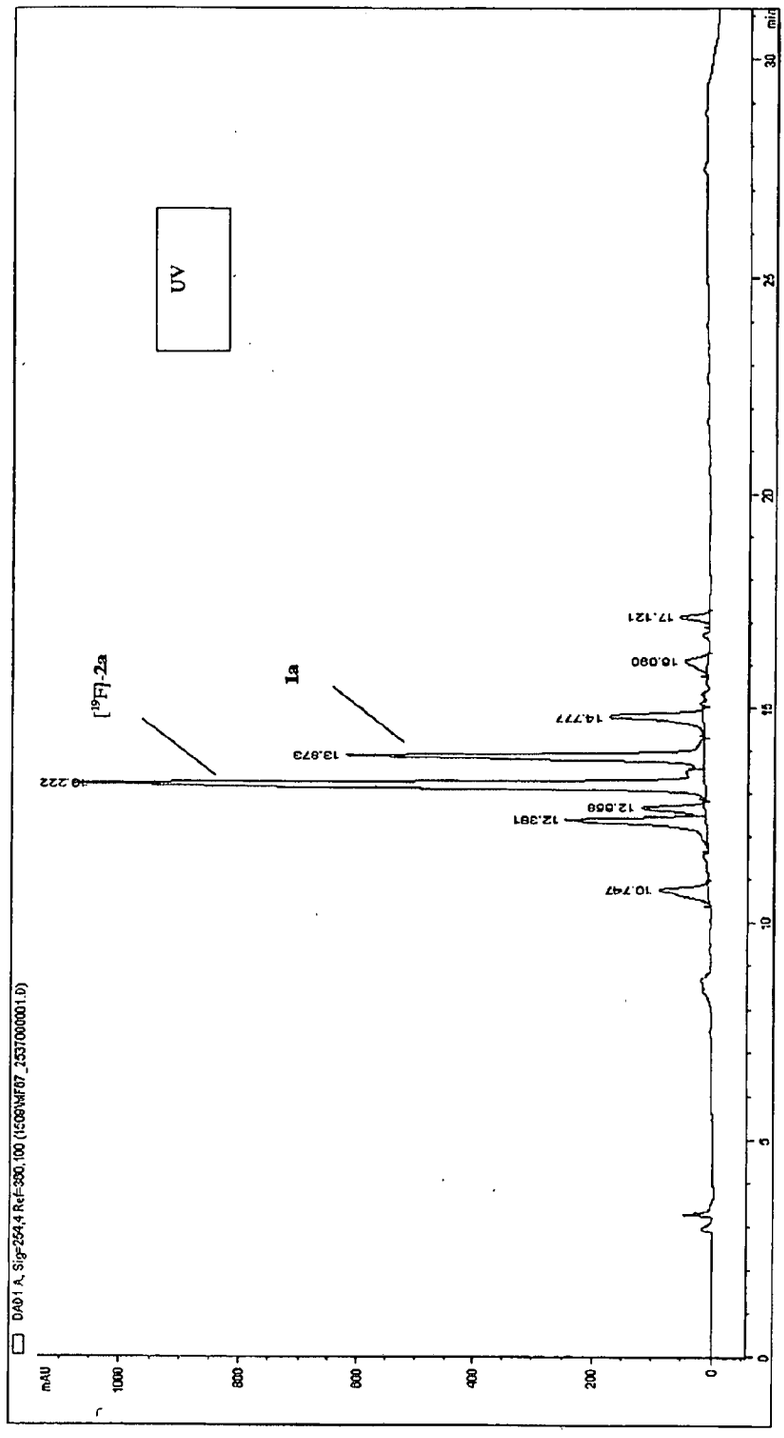

UV
[^{19}F]-2a
1a
17.121
16.090
14.777
13.973
13.222
12.868
12.381
10.747
DAD1 A, Sig=254,4 Ref=390,100 (1506\MF07_2537000001.D)
mAU
1000
800
600
400
200
0
min
30
25
20
15
10
5
0

Figure 5:

Bombesin Analogs for PET: Comparison with 18F-choline (FCH)

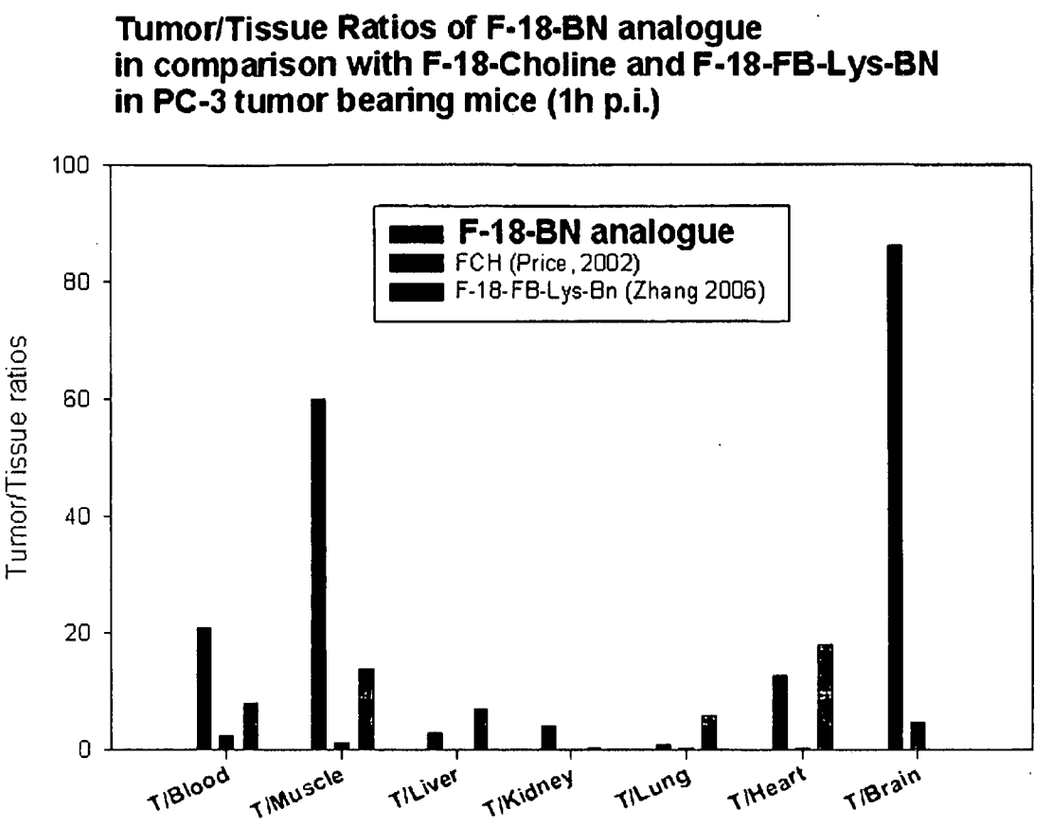


TABLE 1

Peptide sequence	Bind. Affinity (IC50)	Tumor % ID/g	Panc. % ID/g	Blocking	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	>70%	**21,03**	59,99
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	1.9-2.7 nM	1,8	1,3	40-70%	**6,82**	12,75
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	1 nM	1,38	4,16	30-90%	**5,65**	13,84
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	0.3-1.8 nM	1,28	1,42	>70%	**4,56**	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	**2,57**	16,77

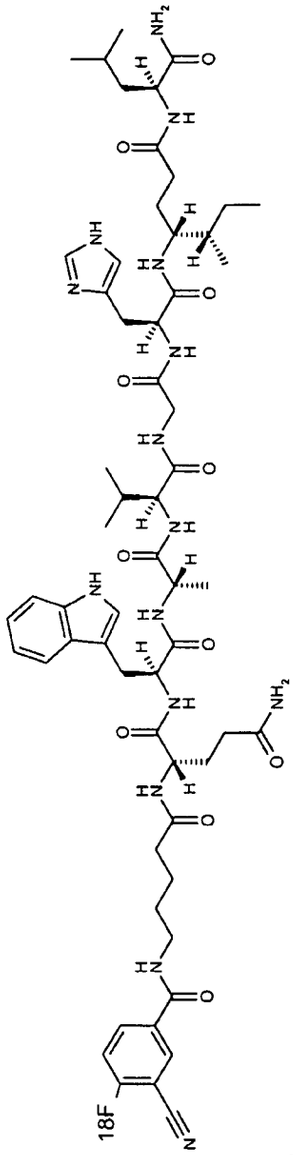


Fig:6

SEQUENCE LISTING

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> RADIOFLUORINATION METHODS

<130> 53435AWO

<140>

<141>

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6) Seq ID 1: Gly (5) is N-methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 2: His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 3: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 4: His(6) is methylated and Sta between His (6) and Leu(7);
Seq 8: His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 17: 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 32: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 49: His(6) is N-methylated + 3 methyls and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 50: His(6) is N-methylated and 4-Am,5-MeHpA between His (6) and Leu(7);
Seq 51: Gly (5) is N-methylated and AHMHxA between His (6) and Leu(7);
Seq 82: His(6) is methylated, and FA4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 90: His(6) is methylated, and 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 91: 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Leu(7);
Seq 101: His(6) is methylated, and 4-Am-5-MeHpA - 4-amino-5-methylheptanoic acid - between His(6) and Leu(7);

<223>

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6) Seq 7: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated, Sta-Cpa after His (6);
Seq 23: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 27: Gly (5) is N-methylated and FA02010-Cpa after His (6);
Seq 34: Trp(2) is DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa after His(6) ;
Seq 35: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated and Sta-cpa after His (6);
Seq 49: His(6) is N-methylated + 3 methyls and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 72: Gly (5) is N-methylated,and 4-Am,5-MeHpA-Cpa after His (6);
Seq 73: Gly (5) is N-methylated,and Sta-Cpa after His (6);
Seq 102: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated, and 4-Am-5MeHpA-4-amino-5-methylheptanoic acid -Cpa after His(6);

<223>

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 42: His(6) is methylated and Sta-Cpa after His (6);

<223>

<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 53: Ala(5) is ßAla, His(6) is N-methylated, Cpa after Phe(7);
Seq 59: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Tha after Phe(7);
Seq 60: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Nle after Phe(7);
Seq 64: Ala(5) is ßAla, His(6) is methylated, and Cpa after Phe(7);

<223>

<400> 4

Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 54: Ala(5) is ßAla, and His(6) is N-methylated;
Seq 55: Ala(5) is ßAla, and His(6) is DHis;
Seq 65: Ala(5) is ßAla, and Val(4) is N-methylated;
Seq 66: Ala(5) is ßAla, Phe(7) is N-methylated;
Seq 67: Trp(2) is DTrp, and Ala(5) is ßAla;
Seq 68: Ala(3) is DAla, and Ala(5) is ßAla;
Seq 69: Val(4) is DVal, and Ala(5) is ßAla;
Seq 70: Ala(5) is DAla, and Phe(7) is DPhe;

<223>

<400> 5

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 56: Ala(5) is ßAla, and Leu(7) is ßhLeu;
Seq 71:

<223>

<400> 6

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 57: Ala(5) is ßAla, and ILe(7) is ßhIle;

<223>

<400> 7

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 58: Ala(5) is ßAla, and Leu(7) is ßhleu , and Gly(8) is
tbuGly;

<223>

<400> 8

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8) Seq 61: Ala(5) is ßAla, His(6) is N-methylated, and Gly(8) is tbuGly

<223>

<400> 9

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(8)Seq 71:Ala(5) is ßAla, Ile(7) is ßhIle, and Gly(8) is tbuGly;

<223>

<400> 10

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(6)Seq 77: His(5) is methylated, Sta between His(5) and Leu(6);

<223>

<400> 11

Gln Trp Ala Val His Leu
1 5

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7)Seq 28: Gly (5) is N-methylated, 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Gly(7), and Gly(7) is -tbuGly ;
Seq 30: Gly (5) is N-methylated, His(6) is methylated,Sta between His(6) and Gly(7) and Gly(7) is -tbuGly;
Seq 33: Trp (2) is DTrp, 4-Am,5-MeHpA between His(6) and Gly(7) and Gly(7) is -tbuGly;
Seq 43: His(6) is methylated,Sta between His(6) and Gly(7), and Gly(7) is -tbuGly;

<223>

<400> 12

Gln Trp Ala Val Gly His Gly
1 5

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) sEQ 36: Trp (2) is DTrp, Sta between His(6) and Ala(7) and Ala(7) is tbuAla;

Seq 74: Gly (5) is N-methylated, Sta after His(6), and Ala(7) is tbuAla;
Seq 75: Gly (5) is N-methylated, 4-Am,5-MeHpA after His(6), and Ala(7) is tbuAla;

<223>

<400> 13

Gln Trp Ala Val Gly His Ala
1 5

<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6) sEQ 52: Ala(5) is ßAla, His (6) is N-methylated, and Tha-Cpa after His (6);

<223>

<400> 14

Gln Trp Ala Val Ala His
1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> mammalian

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(7) Seq 62: Ala(5) is ßAla, His (6) is N-methylated, and Tha between His (6) and Gly(7), Gly(7) is -tbuGly;

Seq 63: Ala(5) is ßAla, His (6) is methylated, and Tha between His (6) and Gly(7), Gly(7) is -tbuGly;
<223>

<400> 15

Gln Trp Ala Val Ala His Gly
1 5

P-88020

Listado de secuencias original

Versión en español

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> MÉTODOS DE MARCACIÓN CON FLÚOR RADIOACTIVO

<130> 53435AWO

<140>

<141>

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6) Seq ID 1: Gly (5) está N-metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 2: His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 3: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 4: His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 8: His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 17: 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 32: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 49: His(6) está N-metilado + 3 methyls y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 50: His(6) está N-metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 51: Gly (5) está N-metilado y AHMHxA entre His (6) y Leu(7);
Seq 82: His(6) está metilado, y FA4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 90: His(6) está metilado, y 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 91: 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 101: His(6) está metilado, y 4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-

metilheptanoico - entre His(6) y Leu(7);

<223>

<400> 1
Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5
<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6) Seq 7: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado, Sta-Cpa después de His (6);
Seq 23: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 27: Gly (5) está N-metilado y FA02010-Cpa después de His (6);
Seq 34: Trp(2) es DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa después de His(6) ;
Seq 35: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y Sta-cpa después de His (6);
Seq 49: His(6) está N-metilado + 3 methyls y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 72: Gly (5) está N-metilado y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 73: Gly (5) está N-metilado y Sta-Cpa después de His (6);
Seq 102: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado, y 4-Am-5MeHpA-ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Cpa después de His(6);

<223>

<400> 2
Gln Trp Ala Val Gly His
1 5
<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 42: His(6) está metilado y Sta-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 3
Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5
<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 53: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilado, Cpa después de Phe(7);
Seq 59: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Tha después de Phe(7);
Seq 60: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Nle después de Phe(7);
Seq 64: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Cpa después de Phe(7);

<223>

<400> 4
Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5
<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 54: Ala(5) es ßAla, y His(6) está N-metilado;
Seq 55: Ala(5) es ßAla, y His(6) es DHis;
Seq 65: Ala(5) es ßAla, y Val(4) está N-metilado;
Seq 66: Ala(5) es ßAla, Phe(7) está N-metilado;
Seq 67: Trp(2) es DTrp, y Ala(5) es ßAla;
Seq 68: Ala(3) es DAla, y Ala(5) es ßAla;
Seq 69: Val(4) es DVal, y Ala(5) es ßAla;
Seq 70: Ala(5) es DAla, y Phe(7) es DPhe;

<223>

<400> 5
Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 56: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhLeu;
Seq 71:

<223>

<400> 6
Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5
<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 57: Ala(5) es ßAla, y ILe(7) es ßhIle;

<223>

<400> 7
Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5
<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 58: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhleu , y Gly(8) es
tbuGly;

<223>

<400> 8
Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5
<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 61: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilado, y Gly(8) es tbuGly

<223>

<400> 9
Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5
<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8)Seq 71:Ala(5) es ßAla, Ile(7) es ßhIle, y Gly(8) es tbuGly;

<223>

<400> 10
Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5
<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6)Seq 77: His(5) está metilado, Sta entre His(5) y Leu(6);

<223>

<400> 11
Gln Trp Ala Val His Leu
1 5
<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7)Seq 28: Gly (5) está N-metilado, 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbuGly ;
Seq 30: Gly (5) está N-metilado, His(6) está 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;
Seq 43: His(6) está metilado,Sta entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbùGly;

<223>

<400> 12
Gln Trp Ala Val Gly His Gly
1 5
<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_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) está N-metilado, Sta después de His(6), y Ala(7) es tbuAla;
Seq 75: Gly (5) está N-metilado, 4-Am,5-MeHpA después de His(6), y Ala(7) es tbuAla;

<223>

<400> 13
Gln Trp Ala Val Gly His Ala
1 5
<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(6) sEQ 52: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilado, y Tha-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 14
Gln Trp Ala Val Ala His
1 5
<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 62: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;

Seq 63: Ala(5) es ßAla, His (6) está metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;

<223>

<400> 15
Gln Trp Ala Val Ala His Gly
1 5

(12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 04 de septiembre de 2008 (04.09.2008)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2008/104203 A3**

(51) **Clasificación internacional de patentes:**

A61K 49/04 (2006.01)	**C07D 409/04** (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)	**A61K 31/072** (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)	**A61K 38/08** (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)	**C07K 7/06** (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)	**C07K 1/13** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	**C07K 5/023** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	**C07K 5/02** (2006.01)

(21) **Número de solicitud internacional**: PCT/EP2007/007967
(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:**
07090035.2 del 01 de marzo de 2007 (01.03.2007) EP
07090079.0 del 23 de abril de 2007 (23.04.2007)
(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). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE).
(81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
(84) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

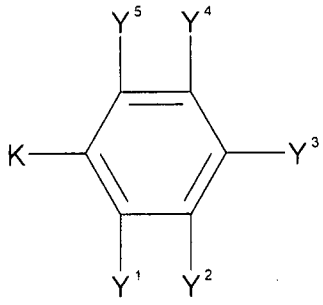
Publicado:
- con el informe de búsqueda internacional
- con listado de secuencias que forma parte de la descripción y fue publicado en forma separada; está disponible en la Oficina Internacional a pedido.

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

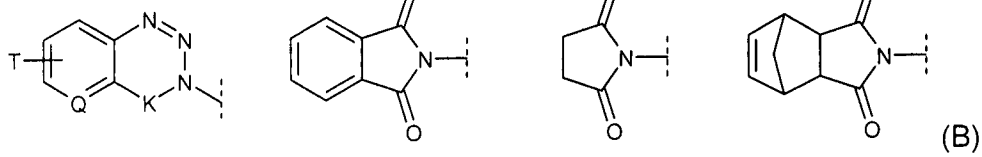
(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional: 05 de febrero de 2009

(54) Título: Compuestos activos biológicamente marcados con fluoro-benzoilo ^{18}F como agentes de diagnóstico por imágenes asi como precursores de benzotriazol-1-iloxi-benzoilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi benzoilo y trimetilamonio benzoilo

(57) Resumen:



(A)



(B)

La presente invención se refiere a compuestos de benceno sustituidos marcados radioactivamente para diagnóstico por imágenes. La presente invención provee métodos para preparar estos compuestos, en particular, para preparar nuevos compuestos que sirven como precursores para la marcación con ^{18}F, y el uso de estos compuestos marcados con ^{18}F para diagnóstico por imágenes. Fórmula (A), donde uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es –A-B-D-P, donde –A-B-D es un enlace o un separador, P es un péptido, un peptidomimético, un oligonucleótido o una molécula pequeña. K es LG-O o W, donde LG- se selecciona del grupo que comprende la fórmula (B), en la cual T es H o Cl, Q es CH o N, K está ausente o es C=O, W es un isótpo radioactivo o no radioactivo de flúor, con mayor preferencia, ^{18}F.

Compuestos activos biológicamente marcados con fluoro-benzoilo ^{18}F como agentes de diagnóstico por imágenes asi como precursores de benzotriazol-1-iloxi-benzoilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi benzoilo y trimetilamonio benzoilo

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos de benceno sustituido que permiten obtener compuestos con actividad biológica marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, y con los compuestos respectivos marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, con métodos para preparar estos compuestos marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, con una composición que comprende estos compuestos, y con su uso para el diagnóstico por imágenes, con un conjunto de elementos que comprende un recipiente sellado que contiene una cantidad predeterminada de estos nuevos compuestos de benceno sustituido, y con compuestos de este tipo para usar como medicamentos, como agentes de diagnóstico por imágenes, y más específicamente como agentes de diagnóstico por imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET).

ANTECEDENTES:

Durante los últimos años ha aumentado el uso de análisis *in vivo* por tomografía por emisión de positrones

(PET). La PET es una herramienta médica y de investigación. Se usa en gran medida en la oncología clínica, para el diagnóstico médico por imágenes de tumores y la búsqueda de metástasis, y para el diagnóstico clínico de determinadas enfermedades difusas del cerebro, tales como aquellas que provocan diversos tipos de demencias. Para realizar el diagnóstico por imágenes *in vivo* de trastornos se usan radiomarcas que consisten en un radionucleido unido en forma estable a una biomolécula.

Cuando se diseña un marcador radiofarmacéutico efectivo para usar como agente de diagnóstico, es imperativo que la droga tenga propiedades de direccionamiento y farmacocinéticas *in vivo* apropiadas. Además, Fritzberg *et al.* (*J. Nucl. Med.*, 1992, 33:394) indican que la química del radionucleido y sus enlaces asociados disminuyen la necesidad de optimizar la unión y la marca de modificaciones químicas de la biomolécula que actúa como vehículo, diluyente, excipiente o coadyuvante. Por ende, el tipo de radionucleido, el tipo de biomolécula y el método usado para unirlos unos con otros puede tener un efecto crucial sobre las propiedades de la radiomarca.

Los péptidos son biomoléculas que tienen una función crucial en muchos procesos fisiológicos, incluyendo acciones como neurotransmisores, hormonas y antibióticos. Las investigaciones han demostrado su eficacia en campos tales como

la neurociencia, la inmunología, la farmacología y la biología celular. Algunos péptidos pueden actuar como mensajeros químicos. Se unen a receptores en la superficie de la célula blanco, y el efecto biológico del ligando es transmitido al tejido blanco. Por lo tanto, es posible explotar la propiedad de unión específica del ligando con el receptor marcando el ligando con un radionucleido. En teoría, la afinidad elevada del ligando por el receptor facilita la retención del ligando radiomarcado en los tejidos que expresan el receptor. Sin embargo, aún se están investigando cuáles péptidos pueden marcarse con efectividad y bajo qué condiciones ha de ocurrir la marca. Es bien conocido que la especificidad del ligando peptídico por el receptor puede alterarse durante la reacción química. Entonces, es necesario determinar una construcción peptídica óptima.

Los tumores sobreexpresan diversos tipos de receptores a los cuales se une específicamente el péptido. Boerman *et al.* (*Seminar in Nuclear Medicine*, 30(3) Julio de 2000; pp 195-208) proporcionan una lista no exhaustiva de péptidos que se unen a una receptor que participa en los tumores, es decir, la somatostatina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la unión de la bombesina al receptor del péptido liberador de gastrina (GRP), la gastrina, la colecistoquinina (CCK) y la calcitonina.

Los radionucleidos usados en el análisis de PET

típicamente son isótopos con vidas medias breves, tales como ^{11}C (aproximadamente 20 minutos), ^{13}N (aproximadamente 10 minutos), ^{15}O (aproximadamente 2 minutos), ^{68}Ga (aproximadamente 68 minutos) o ^{18}F (aproximadamente 110 minutos). Debido a sus vidas medias breves, es necesario que los radionucleidos se produzcan en un ciclotrón que no esté muy alejado del dispositivo que realice el análisis PET en términos de tiempo de distribución. Estos radionucleidos se incorporan en compuestos con actividad biológica o biomoléculas, que cumplen la función de transportar el radionucleido hacia el sitio deseado en el cuerpo, p.ej., un tumor.

La unión del radionucleido con la biomolécula se realiza a través de diversos métodos que resultan en la presencia o no de un conector entre el radionucleido y la biomolécula. Por consiguiente, se conocen diversos conectores. C. J. Smith *et al.* ("*Radiochemical investigations of ^{177}Lu-DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH$_2$: an in vitro/in vivo assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells*". *Nucl. Med. Bio.*, 30(2):101-9; 2003) describen bombesina radiomarcada, donde el conector es DOTA-X, donde X es un enlace de carbono. Sin embargo, la radiomarca, ^{177}Lu (con una vida media de 6,5 días), no coincide con la vida media de la bombesina nativa, lo que tiene como consecuencia que la ^{177}Lu-DOTA-X-bombesina no sea una radiomarca apropiada para el diagnóstico por

imágenes de tumores.

E. Garcia Garayoa *et al.* ("*Chemical and biological characterization of new* $Re(CO)_3/[^{99m}Tc](CO)3$ *bombesin Analogues*". *Nucl. Med. Biol.*, 17-28; 2007) describen un separador entre el radionucleido [^{99m}Tc] y la bombesina, donde el separador es -β-Ala-β-Ala y ácido 3,6-dioxa-8-aminooctanoico. E. Garcia Garayoa *et al.* Concluyen que el separador diferente no tiene un efecto significativo sobre la estabilidad o la afinidad por el receptor.

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

Más recientemente, se han conjugado péptidos con un quelante macrocíclico para realizar una radiomarca con ^{64}Cu, ^{86}Y y ^{68}Ga para aplicaciones de PET. Sin embargo, estos radionucleidos interactúan con el catabolismo *in vivo*, lo que resulta en efectos fisiológicos indeseables y en la unión del quelado.

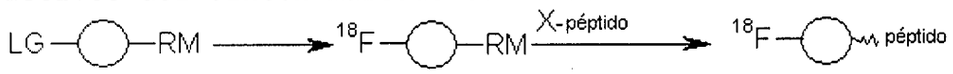
Los compuestos marcados con ^{18}F están ganando importancia debido a su disponibilidad, y también debido al desarrollo de métodos para marcar biomoléculas. Se ha demostrado que algunos compuestos marcados con ^{18}F producen imágenes de gran calidad. Adicionalmente, la vida media más larga del ^{18}F permitiría tiempos de diagnóstico por imágenes

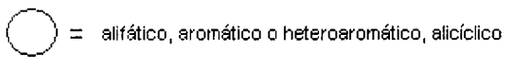
más prolongados, y permitiría la preparación de lotes de radiomarcas para múltiples pacientes, y para entregar la marca a otras instituciones, lo que ampliaría la disponibilidad de la técnica para investigaciones clínicas. Adicionalmente, se ha observado que el desarrollo de cámaras para PET y la disponibilidad de la instrumentación en muchos centros de PET están creciendo. Por lo tanto, es cada vez más importante desarrollar nuevas marcas con ^{18}F.

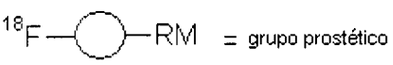
La reacción de fluoración nucleofílica aromática con ^{18}F es muy importante para los radiofármacos marcados con ^{18}F que se usan como agentes para el diagnóstico por imágenes *in vivo* para atacar y visualizar enfermedades, por ejemplo, tumores sólidos.

Se han publicado diversos métodos de 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 radiomarcados. Por consiguiente, los isótopos de tomografía por emisión de positrones (PET) de vida corta son candidatos potenciales para péptidos de marca. Entre una cantidad de nucleidos que emiten positrones, el flúor 18 parece ser el mejor candidato para marcar péptidos en virtud de sus características físicas y nucleares 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 dificultadas asociadas con la preparación del péptido marcado con ^{18}F se aliviaron con el uso de grupos prostéticos, tal como se indicará más adelante. En la literatura se han propuesto varios grupos prostéticos, incluyendo N-succinimidil-4-[^{18}F] fluorobenzoato, m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobencil)-benzamida, N-(p-[^{18}F]fluorofenil) maleimida y 4-[^{18}F] fluorofenacilbromuro. En casi todas las metodologías usadas actualmente para la marca de péptidos y proteínas con ^{18}F se utilizan ésteres activos del sintón marcado con flúor.







RM = porción reactiva

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

X = grupo funcional para la reacción con RM

Okarvi *et al.* (*"Recent progress in fluorine-18 labeled peptide radiopharmaceuticals"*. *Eur. J. Nucl. Med.*, Julio de 2001; 28(7):929-38)) presentan una revisión de los

desarrollos recientes en los péptidos con actividad biológica marcados con ^{18}F usados en PET.

La publicación de Xianzhong Zhang *et al.* ("*^{18}F-labeled bombesin analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer*". *J. Nucl. Med.*, 47(3):492-501 (2006)) se relaciona con el método de 2 pasos detallado con anterioridad. Se marcó [Lys3]bombesina ([Lys3]BBN) y ácido aminocaproico-bombesina(7-14) (Aca-BBN(7-14)) con ^{18}F, mediante la unión del grupo amino Lys3 y el grupo amino Aca, respectivamente, con N-succinimidil-4-^{18}F-fluorobenzoato (^{18}F-SFB) bajo condiciones ligeramente básicas (pH 8,5). Desafortunadamente, la ^{18}F-FB-[Lys3]BBN obtenida es relativamente inestable desde el punto de vista metabólico, lo que resulta en una reducción de la extensión del uso de la ^{18}F-FB-[Lys3]BBN en la realización de un diagnóstico por imágenes confiable del tumor.

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

Thorsten Poethko *et al.* ("*First* ^{18}*F-labeled tracer suitable for routine clinical imaging of somatostatin receptor-expressing tumors using positron emission tomography*". *Clin. Cancer Res.*, 1° de Junio de 2004; 10(11):3593-606) aplican el método de 2 pasos para la síntesis de análogos de Tyr(3)-octreotato (TOCA) carbohidratados marcados con ^{18}F con una farmacocinética optimizada, apropiados para el diagnóstico clínico por imágenes de rutina del receptor de somatostatina (sst).

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

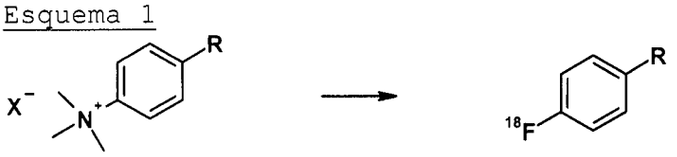
El aspecto más crucial en el tratamiento exitoso de cualquier cáncer es la detección temprana. Del mismo modo, resulta crucial el diagnóstico apropiado del tumor y las metástasis.

La aplicación de rutina de péptidos marcados con ^{18}F para el diagnóstico cuantitativo por imágenes *in vivo* de tejidos que expresan un receptor y la cuantificación del estado del receptor usando PET se ve limitada por la falta de métodos de marcación con flúor radioactivo 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 radiomarca sea apropiada y presente propiedades de eliminación mejoradas.

En la literatura se han descripto las conversiones de derivados mono (principalmente para) sustituidos de fenil-trimetilamonio en derivados de [^{18}F]-fluorobenceno sustituidos, que sirven como radiofármacos en sí o como grupos prostéticos para la marca con ^{18}F de moléculas pequeñas y grandes (Irie *et al.* 1982, *Fluorine Chem.*, 27, (1985), 117-191; Haka *et al.* 1989) (véase el esquema 1).

Esquema 1



Solamente hay unas pocas publicaciones sobre reacciones de fluoración nucleofílica aromática con ^{18}F de derivados aromáticos sustituidos con trimetilamonio que contengan dos o más sustituyentes además de la porción de trimetilamonio:

Oya *et al.* trataron triflato de [2-cloro-5-(2-dimetilcarbamil-fenilsulfanil)-4-nitro-fenil]-trimetil-amonio con [^{18}F] fluoruro de potasio y obtuvieron el compuesto marcado con ^{18}F deseado (*Journal of Medicinal Chemistry* (2002), 45(21), 4716-4723).

Li *et al.* describieron la reacción de ^{18}F-fluoración de triflato de 4-(N,N,N-trimetilamonio)-3-ciano-3'-iodobenzo-

fenona (*Bioconjugate Chemistry* (2003), 14(2), 287-294).

Enas *et al.* convirtieron triflato de (2,2-dimetil-1,3-dioxo-indan-5-il)-trimetil-amonio en el compuesto marcado con ^{18}F deseado (*Journal of Fluorine Chemistry*, (1993), 63(3), 233-41).

Seimbille *et al.* y otros grupos marcaron exitosamente triflato de (2-cloro-4-nitro-fenil)-trimetil-amonio con ^{18}F (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, (2005), 48, 11, 829-843).

Fue posible marcar exitosamente triflato de (2-benciloxi-4-formil-fenil)-trimetil-amonio con ^{18}F a una temperatura elevada (130°C), de acuerdo con Langer *et. al.* (*Bioorg. Med. Chem., EN,* 9, 3, 2001, 677 - 694).

Lang *et al.* radiomarcaron triflato de trimetil-(2-metil-4-pentametilfenil metoxicarbonil-fenil)-amonio usando [^{18}F] fluoruro de potasio (*J. Med. Chem.*, 42, 9, 1999, 1576 - 1586).

Amokhtari *et al.* (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, S42, 1 (1999):S622-S623) marcaron triflato de trimetil-(4-nitro-naftalen-1-il)-amonio con ^{18}F.

Lemaire *et al.* convirtieron triflato de (2-formil-5-metoxi-fenil)-trimetil-amonio en el producto marcado con ^{18}F deseado (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001, S857 - S859).

VanBrocklin *et al.* describen la marca con ^{18}F de triflato de (2-bromo-4-nitro-fenil)-trimetil-amonio (*J.*

Labelled Compd. Radiopharm., 44, 2001, S880 - S882).

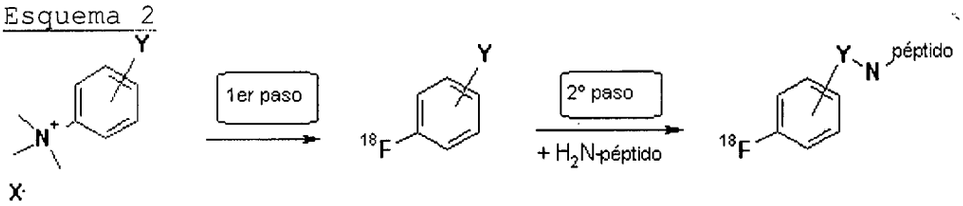
Cetir Centre Medic describe la marca exitosa con ^{18}F de triflato de (5-cloro-8-hidroxi-quinolin-7-il)-trimetil-amonio (EP 1 563 852 A1).

La mayoría de estos derivados aromáticos marcados con ^{18}F mencionados, que contienen dos o más sustituyentes adicionales, no pueden unirse a funcionalidades químicas tales como aminas, tioles, ácidos carboxílicos, fenoles, u otros grupos químicos de moléculas complejas, tales como péptidos, sin realizar transformaciones adicionales.

En todas las publicaciones conocidas, la marca con ^{18}F de radiofármacos más complejos tiene lugar en una estrategia de dos o más pasos (véase el esquema 2, artículo de revisión: *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, 28:929-938).

Para estos tipos de marca con ^{18}F también se usan derivados monosustituidos de trimetilamonio benceno, que se hacen reaccionar en un primer paso con [^{18}F] fluoruro de potasio para obtener derivados de [^{18}F]-fluoro-benceno. Después, estos compuestos se unen en un segundo paso a moléculas más grandes y más complejas, tales como péptidos, moléculas pequeñas o nucleótidos (véase el esquema 2).

Esquema 2



péptido marcado con ^{18}F

Y = grupo químico funcional para realizar la unión a péptidos

El 4-[^{18}F]fluorobenzaldehído ha sido usado especialmente en muchos ejemplos de marca de moléculas complejas con ^{18}F (por ejemplo, *J. Nucl. Med.*, 2004, 45(5):892-902). Pero también, otros ejemplos conocidos son el N-succinimidil-8-[4'-[^{18}F]fluorobencilamino]suberato (*Bioconjugate Chem.*, 1991, 2:44-49), el bromuro de 4-[^{18}F]fluorofenacilo y el 3-[^{18}F]fluoro-5-nitrobenzimidato (*J. Nucl. Med.*, 1987, 28:462-470), la m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorobencil)-benzamida (*J. Labeled Compd. Radiopharm.*, 1989, 26:287-289,), la *N*-{4-[4-[^{18}F]fluorobenciliden(aminooxi)-butil}-maleimida (*Bioconjugate Chem.*, 2003, 14:1253-1259), la [^{18}F]*N*-(4-fluorobencil)-2-bromoacetamida (*Bioconjugate Chem.*, 2000, 11:627-636) y la [^{18}F]-3,5-difluorofenil azida (y 5 derivados) (*J. Org. Chem.*, 1995, 60:6680-6681). La marca de péptidos con ^{18}F a través de para-[18F]-fluorobenzoatos también es un método muy común para unir el ácido correspondiente con agentes activadores adicionales (tales como 1,3-diciclohexilcarbodiimida/1-hidroxi-7-azabenzotriazol (DCC/HOAt) o N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolil[4,5]piridin-1-il-metilen]-N-metil-metanaminio (HATU/DIPEA, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.*, 2002, 29:754-759), o con N-succinimidil 4-[^{18}F]fluorobenzoato

aislado (*Nucl. Med. Biol.*, 1996, 23:365).

Como se detalló con anterioridad, el estado actual de la técnica provee el grupo trimetilamonio y el grupo nitro como los únicos grupos salientes para proporcionar compuestos marcados con ^{18}F para la marca indirecta de péptidos a través de grupos prostéticos (referencias anteriores), la marca directa de péptidos, y también para moléculas pequeñas (véase EP 06090166, no publicada en la fecha de presentación).

Referencias adicionales:

WO 2004/080492 A1, "Methods of radiofluorination of biologically active vectors", publicada el 23 de Septiembre de 2004.

K.Bruus-Jensen, T.Poethko, M.Schottelius, A.Hauser, M.Schwaiger, H.J.Wester: "*Chemoselective hydrazones formation between HYNIC-functionalized péptidos and (18)F-fluorinated aldehydes*". Nucl Med Biol., (2006) 33(2):173-83.

T.Poethko, M.Schottelius, G.Thumshirn, U.Hersel, M.Herz, G.Henriksen, H.Kessler, M.Schwaiger, H.J.Wester: "*Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of péptidos: (18)F-labelled RGD and octreotide analogs*". J Nucl Med., Mayo de 2004, 45(5):892-902, y las referencias citadas.

Zhang X, Cai W, Cao F, Schreibmann E, Wu Y, Wu J.C, Xing L, Chen X. "^{18}F-labelled bombesin analogs for targeting

GRP receptor-expressing prostate cancer". *J Nucl. Med.* (2006), 47(3):492-501.

Z.Li, Y.S.Ding, A.Gifford, J.S.Fowler, J.S.Gatley. "*Synthesis of structurally identical fluorine-18 and iodine isotope labeling compounds for comparative imaging*" *Bioconjug Chem.*, (2003), 14(2):287-94.

Con relación a una cantidad de estos compuestos de diagnóstico por imágenes, resultaría perjudicial para su actividad de direccionamiento someterlos a condiciones de reacción severas durante la radiomaca, tales como, p.ej., las temperaturas elevadas que se usan frecuentemente durante la reacción de ^{18}F-fluoración nucleofílica aromática. Esta es la razón por la cual en los antecedentes técnicos, por ejemplo, los péptidos se marcan con un abordaje de dos pasos, como se detalló con anterioridad. Este abordaje de dos pasos consume tiempo y requiere múltiples pasos de purificación. El desplazamiento de los grupos salientes de trimetilamonio y/o nitro se efectúa a temperaturas elevadas, por lo que es deseable proporcionar grupos salientes alternativos para efectuar la incorporación del ^{18}F bajo condiciones más suaves, compatibles con la estabilidad química y biológica del agente de direccionamiento. Debido a la vida media limitada del isótopo de ^{18}F de aproximadamente sólo 111 minutos, existe una gran necesidad de compuestos y métodos que permitan proporcionar el compuesto radiomarcado

con ^{18}F con la necesidad de menos pasos.

El problema a solucionar por la presente invención es la provisión de compuestos y métodos que permitan radiomarcar compuestos con halógenos, más específicamente con ^{18}F, en un abordaje de un solo paso.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Un primer aspecto de la presente invención se relaciona con nuevos compuestos de benceno sustituido que tiene la fórmula química general A, donde K = LG-O (fórmula química general I), y con saltes, hidratos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de éstos aceptables para el uso farmacéutico. Estos compuestos son precursores de los nuevos compuestos de benceno sustituido de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención.

Un segundo aspecto de la presente invención se relaciona con nuevos compuestos de benceno sustituido que tienen la fórmula química general A, donde K = W (fórmula química general II), y con saltes, hidratos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

Los compuestos que tienen la fórmula química general A, donde K = LG-O (fórmula química general I), pueden convertirse en los compuestos que tienen la fórmula química general A, donde K = W (fórmula química general II), por medio de una marca de un solo paso, preferiblemente una

reacción de radiomarca con un isótopo de flúor, más específicamente con ^{18}F.

Un tercer aspecto de la presente invención se relaciona con un método de un solo paso para marcar, más preferiblemente radiomarcar o radiofluorar compuestos que tienen la fórmula química general A, donde K = LG-O, con el fin de obtener compuestos que tienen la fórmula química general A, donde K = W.

Un cuarto aspecto de la presente invención se relaciona con composiciones, más preferiblemente composiciones de diagnóstico, que comprenden un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde K = LG-O, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y un vehículo, un diluyente, un excipiente o un coadyuvante aceptable para el uso farmacéutico. De acuerdo con este cuarto aspecto, la presente invención se relaciona adicionalmente con composiciones, más preferiblemente composiciones de diagnóstico, que comprenden un compuesto radiomarcado que tiene la fórmula química general A, donde K = W, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y un vehículo, un diluyente, un excipiente o un coadyuvante aceptable para el uso farmacéutico.

Un quinto aspecto de la presente invención se relaciona con un método para realizar el diagnóstico por imágenes de

enfermedades, donde el método comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado que tiene la fórmula química general A, donde K = W, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

Un sexto aspecto de la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos para preparar una preparación radiofarmacéutica, donde dicho conjunto de elementos comprende un recipiente sellado que contiene una cantidad predeterminada del compuesto de fórmula A, donde K = LG-O, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

Un séptimo aspecto de la presente invención se relaciona con un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde K = LG-O o W, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, para usar como medicamento, y si K = W, para usar como agente de diagnóstico por imágenes, y más específicamente para usar como agente de diagnóstico por imágenes para PET.

Un octavo aspecto de la presente invención se relaciona con un uso de un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde K = LG-O o W, o de una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, para la fabricación de

un medicamento, más específicamente para fabricar un agente de diagnóstico por imágenes, y más específicamente para fabricar un agente de diagnóstico por imágenes para realizar el diagnóstico por imágenes de un tejido en un sitio blanco, usando el agente de diagnóstico por imágenes.

Otros aspectos de la presente invención se relacionan con métodos e intermediarios útiles para sintetizar los compuestos de diagnóstico por imágenes de tumores de fórmula A, donde K = LG-O o W, como se describe en la presente documentación.

Descripción detallada de la invención:

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada con entre 1 y 20 átomos de carbono tal como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. Los grupos alquilo también pueden ser sustituidos, tal como con átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 o grupos arilo C_6-C_{12} (que, internamente, también pueden estar 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.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la

invención y en las reivindicaciones, el término "cicloalquilo" solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena mono- o bicíclica de un grupo alquilo con entre 3 y 20 átomos de carbono tal como, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Más preferentemente el cicloalquilo es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquilo C_5-C_8, más preferentemente cicloalquilo C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "heterocicloalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos que tienen entre 3 y 20 átomos de mono- o bi-anillo de un cicloalquilo; y que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígenos, nitrógeno o azufre. Más preferentemente el heterocicloalquilo es hetero-cicloalquilo C_3-C_{10}, heterocicloalquilo C_5-C_8 o heterociclo-alquilo C_5-C_{14}, más preferentemente heterocicloalquilo C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "aralquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con arilo tal como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo, fenilbutilo y difeniletilo.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "ariloxi" se refieren a grupos arilo que tienen un oxígeno a través del cual el radical se une a un núcleo, ejemplos de los

160

mismos son los fenoxi.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alquenilo" y "alquinilo" se definen de manera similar como para alquilo, pero contienen al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, respectivamente. Más preferentemente alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "alquilo inferior no ramificado o ramificado" tendrá el siguiente significado: un radical monovalente o divalente de cadena linear o ramificada, sustituido o no susti-tuido, 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*-heptilo y similares.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "aralquenilo" se refieren a estructuras aromáticas (arilo) acopladas a alquenilo tal como se define más arriba.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "alcoxi (o alquiloxi), ariloxi, y aralqueniloxi" se refieren a grupos alquilo, arilo, y aralquenilo respectivamente unidos por un

161

átomo de oxígeno, con la porción alquilo, arilo, y aralquenilo que son como se definen más arriba.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "ácido inorgánico" y "ácido orgánico" se refiere a ácidos minerales, que incluye, pero no se limita a: ácidos tales como ácido carbónico, nítrico, fosfórico, clorhídrico, perclórico o sulfúrico o sales ácidas de los mismos tal como sulfato ácido de potasio, o a ácidos orgánicos apropiados que incluyen, pero no se limita a: ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoracético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, fantoténico, toluensulfónico, trifluormetanosulfónico y sulfanílico, respectivamente.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "arilo" solo o como la parte de otro grupo se refiere a grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción anular, preferentemente entre 6 y 10 carbonos en la porción anular, tal como fenilo, naftilo o

tetrahidronaftilo.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "heteroarilo" solo o como parte de otro de grupo, se refiere a grupos que tienen entre 5 y 14 átomos anulares; 6, 10 ó 14 π electrones compartidos en una disposición cíclica; y contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son: tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, cromenilo, xantenilo, fenoxitiinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizinilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, 4a*H*-carbazolilo, carbazolilo, carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo).

Cada vez que se use el término sustituido, tiene como intención indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" está reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se exceda, y que los resultados de la substitución de como

resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente resistente para soportar el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y formulación a una composición farmacéutica. Los grupos sustituyentes se pueden seleccionar entre átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C_1-C_4 o grupos arilo C_6-C_{12} (que, internamente, también pueden estar sustituidos, tal como con entre 1 y 3 átomos de halógeno).

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "isótopo de flúor" (F) se refiere a todos los isótopos del elemento atómico flúor. El isótopo de flúor (F) se selecciona del isótopo radioactivo o no radioactivo. El isótopo de flúor radioactivo se selecciona de ^{18}F. El isótopo de flúor no radioactivo "frío" se selecciona de ^{19}F.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "prodroga" se refiere a cualquier compuesto unido en forma covalente, que libera el fármaco parental activo de acuerdo a la fórmula II.

El término "prodroga" como se usa a lo largo de este texto se refiere a los derivados aceptables para uso farmacéutico tales como ésteres, amidas y fosfatos, de modo que el producto de biotransformación *in vivo* resultante del

derivado es la droga activa como se define en los compuestos fórmula (I). La referencia de Goodman y Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8 ed, McGraw-HiM, Int. Ed. 1992, "*Biotransformation of Drugs*", p 13 a 15) que describe prodrogas en forma general se incorpora a la presente. Las prodrogas de un compuesto de la presente invención se preparan por modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se clivan, o en la manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto parental. Entre las prodrogas de los compuestos de la presente invención se incluyen en aquellos compuestos donde por ejemplo un grupo hidroxilo, tal como el grupo hidroxilo en el átomo de carbono asimétrico, o un grupo amino se une a cualquier grupo que, cuando la prodroga se administra a un paciente, se cliva para formar un hidroxilo libre o amino libre, respectivamente.

Se describen ejemplos típicos de prodrogas por ejemplo en WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 y WO 99/33792 que se incorporan todas como referencia en la presente.

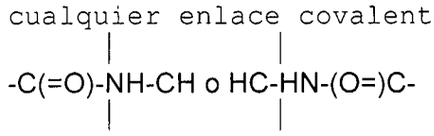
Las prodrogas se caracterizan por excelente solubilidad en agua, biodisponibilidad aumentada y se metabolizan rápidamente *in vivo* en los inhibidores activos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "secuencia de aminoácidos" se define en la presente como una poliamida

que se puede obtener por (poli)condensación de al menos dos aminoácidos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "aminoácido" significa cualquier molécula que comprende al menos un grupo amino y al menos un grupo carboxilo, pero el cual no tiene ningún enlace peptídico en la molécula. En otras palabras, un aminoácido es una molécula que tiene un ácido carboxílico funcional y un nitrógeno amínico que tiene al menos un hidrógeno libre, preferentemente en posición alfa, pero sin enlace amida en la estructura de la molécula. De esta manera, un dipéptido que tiene un grupo amino libre en el N-terminal y un grupo carboxilo libre en el C-terminal no será considerado como un simple "aminoácido" en la definición anterior. El enlace amida entre dos residuos de aminoácidos adyacentes el cual se obtiene a partir de una dada condensación, se define como "enlace peptídico". De manera opcional, los átomos de nitrógeno del esqueleto de la poliamida (indicados más arriba como NH) se pueden alquilar en forma independiente, por ejemplo, con $-C_1-C_6$-alquilo, preferentemente CH_3.

Un enlace amida como se usa en la presente se refiere a cualquier enlace covalente que tiene la estructura.



donde el grupo carbonilo es provisto por una molécula y el grupo NH es provisto por la otra molécula a ser unida. Los enlaces amida entre dos residuos adyacentes de aminoácidos que se obtienen a partir de dicha policondensación se definen como "enlace peptídico". De manera opcional, los átomos de nitrógeno del esqueleto de la poliamida (indicados más arriba como NH) se pueden alquilar de forma independiente, p.ej., con $-C_1-C_6$-alquilo, preferentemente $-CH_3$.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, un residuo de aminoácido deriva a partir del aminoácido correspondiente por formación de un enlace peptídico con otro aminoácido.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, una secuencia de aminoácidos puede comprender residuos de aminoácidos producidos en forma natural y/o aminoácidos sintéticos / artificiales, residuos de aminoácidos proteinogénicos y/o no proteinogénicos. Los residuos de aminoácido no proteinogénicos adicionalmente se pueden clasificar como (a) homo análogos de aminoácidos proteinogénicos, (b) β-homo análogos de residuos de aminoácidos proteinogénicos y (c) otros residuos no proteinogénicos de aminoácidos.

Por consiguiente, los residuos de aminoácidos pueden derivar de los aminoácidos correspondientes, p.ej., a partir de

- aminoácidos proteinogénicos, en particular Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lis, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val; o
- aminoácidos no proteinogénicos, tales como

ohomo análogos de aminoácidos proteinogénicos 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);

oanálogos β-homo de aminoácidos proteinogénicos donde un grupo metileno se ha insertado entre el carbono α y el grupo carboxilo para obtener β aminoácidos, p.ej. β-homoalanina (βHal), β-homoarginina (βHar), β-homoasparagina (βHas), β-homocisteína (βHcy), β-homoglutamina (βHgl), β-homohistidina (βHhi), β-homoisoleucina (βHil), β-homoleucina (βHle), β-homolisina (βHly), β-homometionina (βHme), β-homofenilalanina (βHph), β-homoprolina (βHpr), β-homoserina (βHse), β-homotreonina (βHth), β-homotriptofano (βHtr), β-homotirosina (βHty) y β-homovalina (βHva);

ootros aminoácidos no proteinogénicos, por ejemplo,

ácido α-aminoadípico (Aad), ácido β-aminoadípico (βAad), ácido α-aminobutírico (Abu), ácido α-aminoisobutírico (Aib), β-alanina (βAla), ácido 4-aminobutírico (4-Abu), ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminohexanóico (6-Ahx), ácido 8-aminooctanóico (8-Aoc), ácido 9-aminononanóico (9-Anc), ácido 10-aminodecanóico (10-Adc), ácido 12-aminododecanóico (12-Ado), ácido α-aminosubérico (Asu), ácido azetidina-2-carboxílico (Aze), β-ciclohexilalanina (Cha), aitrulina (Cit), dehidroalanina (Dha), ácido γ-carboxiglutámico (Gla), α-ciclohexilglicina (Chg), propargilglicina (Pra), ácido piroglutámico (Glp), α-*ter*-butilglicina (Tle), 4-benzoilfenilalanina (Bpa), δ-hidroxilisina (Hyl), 4-hidroxiprolina (Hyp), alo-isoleucina (aIle), lantionina (Lan), (1-naftil)alanina (1-Nal), (2-naftil)alanina (2-Nal), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), fenilglicina (Phg), ácido pipecólico (Pip), sarcosina (Sar), selenocisteína (Sec), estatina (Sta), β-tienilalanina (Thi), ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic), alo-treonina (aThr), ácido tiazolidina-4-carboxílico (Thz), ácido γ-aminobutírico (GABA), iso-cisteína (iso-Cys), ácido diaminopropiónico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dab), ácido 3,4-diaminobutírico (γβDab), bifenilalanina (Bip), fenilalanina sustituida en posición para con -alquilo C_1-C_6, -haluro, -

NH_2, $-CO_2H$ o Phe(4-R) (donde R = -alquilo C_1-C_6, -haluros, $-NH_2$, o $-CO_2H$); ácidos nucleicos peptídicos (PNA, compárese, P.E. NIELSEN, *Acc. Chem. Res.*, 32, 624-30);

- o sus análogo N-alquilados, tal como sus análogos N-metilados.

Los aminoácidos cíclicos pueden ser proteinogénicos o no proteinogénicos, tal como Pro, Aze, Glp, Hyp, Pip, Tic y Thz.

Para otros ejemplos y detalles se puede hacer referencia a, p.ej., J.H. Jones, *J. Peptide Sci.*, 2003, 9, 1-8 que se incorpora como referencia a la presente.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, los términos "aminoácido no proteinogénico" y "residuo de aminoácido no proteinogénico" también abarcan derivados de aminoácidos proteinogénicos. Por ejemplo, la cadena lateral de un residuo de aminoácido proteinogénico se puede derivatizar convirtiendo así el residuo de aminoácido proteinogénico en "no proteinogénico". Lo mismo se aplica a derivados de los C-terminales y/o N-terminales de un residuo de aminoácido proteinogénico que termina la secuencia del aminoácidos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, un residuo de aminoácido proteinogénico se deriva a partir de un aminoácido proteinogénico seleccionado del grupo formado por

Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val tanto en la configuración L- como en la D-; el segundo centro quiral en Thr e Ile pueden tener configuración R- ó S-. Por lo tanto, p.ej., cualquier modificación postraduccional de una secuencia de aminoácidos, tal como N-alquilación, que podría ocurrir de manera natural genera el residuo "no-proteinogénico" de aminoácido modificado correspondiente, aunque en naturaleza dicho residuo de aminoácido está incorporado en una proteína. Preferentemente se seleccionan aminoácidos modificados de aminoácidos N-alquilados, ß-aminoácidos, γ-aminoácidos, lantioninas, dehidroaminoácidos, y aminoácidos con motivos estructurales de guanidina alquilada.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "peptidomimético" se relaciona con moléculas que se relacionan con péptidos, pero con diferentes propiedades. Un peptidomimético es una pequeña cadena similar a una proteína que se diseña para imitar un péptido. Ellos aparecen generalmente de la modificación de un péptido existente para alterar las propiedades de la molécula. Por ejemplo, ellos pueden aparecer de modificaciones para cambiar la estabilidad de la molécula o la actividad biológica. Esto puede tener un papel en el desarrollo de compuestos similares a drogas a partir de péptidos existentes. Estas

modificaciones involucran cambios al péptido que no ocurrirían de manera natural.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "análogo de péptidos", por sí mismo se refiere a compuestos sintéticos o naturales que se parecen en estructura y/o función a péptidos que se dan de manera natural.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "sal aceptable para uso farmacéutico" se relaciona con sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como los ácidos minerales, que incluye, pero no se limita a, ácidos tales como el ácido carbónico, nítrico o sulfúrico, o ácidos orgánicos, que incluye, pero no se limita a ácidos tales como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, araliféticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales son ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, pantoténico, toluensulfónico y sulfanílico.

Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico están presentes en un compuesto que tiene la Fórmula química general A, I, II, III ó IV de la presente invención, como se

indica de aquí en adelante, se considera que todas las formas de tales isómeros, incluso enantiómeros y diastereoisómeros, estén cubiertas en la presente. Se pueden usar compuestos que contienen un centro quiral como una mezcla racémica o como una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar con el uso de técnicas bien conocidas y se puede usar sólo un enantiómero individual. En casos en los cuales los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono no saturados, el isómero cis y el isómero trans se encuentran dentro del alcance de esta invención. En casos en los cuales los compuestos pueden existir en las formas tautoméricas, tal como tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro del alcance de la presente invención si existe en equilibrio o de manera predominante en una forma.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "oligonucleótido" tendrá el siguiente significado: secuencias cortas de nucleótidos, generalmente con veinte o menos bases. Ejemplos son, pero no se limitan a, moléculas que se nombran y se citan en el libro: "*The aptamers handbook. Functional oligonuclides and their application*" de Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. Un ejemplo de tal oligouncleótido es TTA1 (J. *Nucl. Med.*, 2006, Abril, 47(4):668-78).

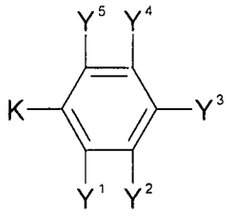
Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "aptámero" se refiere a un oligonucleótido, que comprende entre 4 y 100 nucleótidos, donde al menos se conectan entre sí dos nucleótidos simples a través de un enlace fosfodiéster. Dicho aptámeros tienen la capacidad de unir específicamente una molécula blanco (véase, por ejemplo, M Famulok, G Mayer, "*Aptamers as Tools in Molecular Biology and Immunology*", en: "*Combinatorial Chemistry in Biology, Current Topics in Microbiology and Immunology*" (M Famulok, CH Wong, EL Winnacker, Eds.), Springer Verlag Heidelberg, 1999, Vol. 243, 123-136). Hay muchas maneras conocidas por aquellos con experiencia en el arte de cómo generar tales aptámeros que tienen especificidad por una cierta molécula blanco. En WO 01/09390 A se da un ejemplo, cuya descripción se incorpora como referencia en la presente. Los aptámeros pueden comprender el nucleótidos natural y no natural sustituido o no sustituido. Los aptámeros se pueden sintetizar *in vitro* con el uso de, p.ej., un sintetizador automático. De acuerdo a la presente invención los aptámeros se pueden estabilizar contra la degradación de nucleasas, por ejemplo, por la sustitución en los ácidos nucleicos del grupo -OH 2' por un sustituyente 2'-fluoro del esqueleto de la ribosa de pirimidina y por sustituyentes 2'-O-metilo en la purina. Además, el extremo 3' de un aptámero se puede proteger

contra la degradación de exonucleasas mediante la inversión del nucleótido 3' para formar un nuevo grupo -OH 5', con un enlace 3' a 3' con una base penúltima.

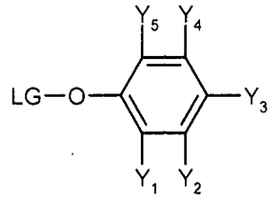
Con el objeto de esta invención, el término "nucleótido" se refiere a moléculas que comprenden una base que contiene nitrógeno, un azúcar de 5 carbonos, y uno o más grupos fosfato. Ejemplos de dichas bases comprenden, pero no se limitan a, adenina, guanina, citosina, uracilo, y timina. También se incluyen bases no naturales, sustituidas o no sustituidas. Ejemplos de azúcares de 5 carbonos comprenden, pero no se limitan a, D-ribosa, y D-2-desoxirribosa. También se incluyen azúcares de 5 carbonos naturales y no naturales, sustituidas o no sustituidas. Nucleótidos como se usa en esta invención puede comprender de uno a tres fosfatos.

Como se usa de aquí en adelante en la descripción de la invención y en las reivindicaciones, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I.

En un primer aspecto la presente invención se relaciona con compuestos que tienen la fórmula química general A, donde K = LG-O (fórmula química general I):



(A)



(I),

donde:

LG es un grupo saliente que puede desplazarse con una reacción de sustitución nucleofílica aromática, K es LG-O donde -O participa en la sustitución nucleofílica aromática, y con LG forma una entidad saliente conocida por aquél entrenado en la técnica;

uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es un primer sustituyente (-G) que se selecciona del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, $-N=NCN$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pirrilo, $-C(CN)=C(CN)_2$, -*C*-piridilo, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$ y $-PO(OR^5)_2$, y grupos sustractores de electrones, donde el sustituyente respectivo puede estar en

posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

Para los propósitos de la presente invención, el término "grupo sustractor de electrones" o "grupo que retira electrones" se relaciona con una porción química (sustituyente) que está unida al anillo de benceno, que puede reducir la densidad de electrones del anillo de benceno y que está indicada en Chem. Rev. (1991), 91, 165-195, Tabla 1 (y las referencias citadas en dicha publicación), con valores de σ_m o $\sigma_p > 0$;

al menos uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es un sustituyente adicional (-Q) que se selecciona independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ y $-SO_2R^5$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O);

donde R^4 es hidrógeno o un C1-C6 alquilo lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado, y más preferiblemente hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno o un C1-C6 alquilo lineal o ramificado, más preferiblemente hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado, y más preferiblemente hidrógeno o metilo;

donde además, uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es -A-B-D-P,

donde

-A-B-D- es un enlace o un separador, y

P es un agente de direccionamiento.

Además, la invención se relaciona con sales o ácidos orgánicos o inorgánicos, hidratos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas aceptables para el uso farmacéutico de los compuestos que tienen la fórmula química general A.

En una realización preferida, el agente de direccionamiento (P) se selecciona entre péptidos, peptidomiméticos, moléculas pequeñas u oligonucleótidos.

Además, el primer sustituyente (**-G**) también puede seleccionarse del grupo que comprende -H y aquellos miembros que tienen un valor de constante de Hammet $\sigma \geq 0,35$ (compárese con *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Tabla 1), y que contienen un átomo de flúor o nitrógeno, a saber: -f, -NO, -NO_2, -$NR^4SO_2CF_3$, -$N(CF_3)_2$, -$N(SO_2R^5)_2$, -N(O)=$NCONH_2$, -N≡C, -N=NCF_3, -N=NCN, -NR^4COR^4, -OSO_2CF_3, -$OCOR^5$, -ONO_2, -OCF_2CF_3, -$OCOCF_3$, -OCN, -OCF_3, -C≡N, -$C(NO_2)_3$, -$CONR^4R^5$, -$CH=NOR^4$, -$COCF_3$, -CF_3, -CF_2Cl-CBr_3, -$CClF_2$, -CF_2CF_3, -$CH=NSO_2CF_3$, -$CH=NNHCSNH_2$, -$CF=CFCF_3$, -CF_2-CF_2-CF_3, -$CR^4(CN)_2$, -$COCF_2CF_2CF_3$, -$C(CF_3)_3$, -$C(CN)_3$, -$CR^4=C(CN)_2$, -$C(CN)=C(CN)_2$, -$SOCF_3$, -SO_2CF_3, -SCF_3, -SO_2CN, -$SCOCF_3$, -$SO_2CF_2CF_3$, -SCF_2CF_3, -$S(CF_3)=NSO_2CF_3$, -$SO_2N(R^5)_2$, -$SO_2C(CF_3)_3$, -$SC(CF_3)_3$, -$SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, -S(O)(=NH)CF_3, -S(O)(=NH)R^5 y -P(O)C_3F_7, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O). R^4, R^5 y R^6 se usan en la presente documentación como se los describió con anterioridad.

Aún más preferiblemente, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H o aquellos miembros de acuerdo con la realización precedente que tienen un valor de constante de Hammet $\sigma \geq 0,50$ (compárese con *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Tabla 1), o que contienen un átomo de flúor, a saber: -f, -NO, $-NO_2$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-OSO_2CF_3$, $-ONO_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl$-CBr_3, $-CClF_2$, $-CF_2CF_3$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, $-C(CN)=C(CN)_2$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$ y $-P(O)C_3F_7$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

Aún más preferiblemente, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, $-NO_2$, $-OCF_2CF_3$ $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2CN$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2N(R^5)_2$ y $SC(CF_3)_3$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^5 se usa en la presente documentación como se lo definió con anterioridad.

En una realización alternativa, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H y aquellos miembros con un valor de constante de Hammet $\sigma \geq 0,50$ (compárese con *Chem. Rev.*, (1991), 91, 165, Tabla 1), o que contengan un átomo de azufre o flúor, a saber: -f, -$NR^4SO_2CF_3$, -$N(CF_3)_2$, -N=NCF_3, -OSO_2CF_3 -OCF_2CF_3, -$OCOCF_3$, -OCF_3, -$COCF_3$, -CF_3, -CF_2Cl-CBr_3, -$CClF_2$, -CF_2CF_3, -CH=NSO_2CF_3, -CF=$CFCF_3$, -CF_2-CF_2-CF_3, -$COCF_2CF_2CF_3$, -$C(CF_3)_3$, -$SOCF_3$, -SO_2CF_3, -SCF_3, -SO_2CN, -SO_2R^5, -$SCOCF_3$, -$SO_2CF_2CF_3$, -SCF_2CF_3, -$S(CF_3)$=NSO_2CF_3, -$SO_2N(R^5)_2$, -$SO_2C(CF_3)_3$, -$SC(CF_3)_3$, -$SO(CF_3)$=NSO_2CF_3, -S(O)(=NH)CF_3 y -P(O)C_3F_7, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

Aún más preferiblemente, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -$NR^4SO_2CF_3$, -OSO_2CF_3 -OCF_2CF_3, -OCF_3, -$COCF_3$, -CF_3, -SO_2CF_3, SO_2R^5 y -$SO_2N(R^5)_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

En una realización alternativa, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, -NO_2, -OSO_2R^5, -OCF_3, -C≡N, -$COOR^4$, -$CONR^4R^5$, -$COCF_3$,

$-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C\equiv CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$ y $-PO(OR^5)_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

Aún más preferiblemente, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-NR^4SO_2R^5$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-C\equiv N$, $-CONR^4R^5$, $-C\equiv CR^4$, $-COR^5$, $-CF_3$ y $-SO_2R^5$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

Aún más preferiblemente, el primer sustituyente (**-G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-CF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2C_6H_5$ y $-SO_2N(R^5)_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y donde R^4 y R^5 se usan en la presente documentación como se los definió con anterioridad.

Un valor positivo de la constante de Hammet es una medida de la deficiencia de electrones. Aparentemente, determinadas combinaciones de sustituyentes con átomos particulares (nitrógeno, azufre y/o flúor) son favorables respecto de otras. Por ejemplo, los sustituyentes de

nitrógeno o flúor combinados con constantes de Hammet positivas permiten una radiomarca con ^{18}F con rendimientos radioquímicos relativos altos, mientras que los átomos de azufre o flúor parecen garantizar reacciones de radiomarca solamente con reacciones colaterales menores. Por ejemplo, en la literatura se sabe que la elección del sustituyente puede influir en la relación de la fluoración del anillo versus la formación de fluoruro de metilo en los derivados de trimetilamonio benceno con dos sustituyentes en total (revisión en Coenen, "*Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions*" (2006), en: P.A. Schubiger, M.Friebe, L.Lehmann, (editores), *PET-Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlín, Heidelberg, p. 15-50, en particular p. 23-26).

En otra realización de la invención, cualquiera de los sustituyentes adicionales (-**Q**) puede seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -f, -Cl, -Br y $-NO_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

Más preferiblemente, cualquiera de los sustituyentes adicionales (-**Q**) puede seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -f y $-NO_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

Más preferiblemente, cualquiera de los sustituyentes

adicionales (-**Q**) puede seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN o -F, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

En otra realización preferida de la invención, cualquiera de los primeros sustituyentes $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ definidos por **G** y dichos sustituyentes adicionales $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ definidos por **Q** puede seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -f, -Cl, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ y $-SO_2CH_3$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

Más preferiblemente cualquiera de los primeros sustituyentes y dichos sustituyentes adicionales puede seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN y -Cl, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

En otra realización de la invención, $-\mathbf{Y^1}$ puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, $-NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^5$, $-N(SO_2R^6)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^5CN$, $-NHCSR^6$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, -N=NCN, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^6$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^6$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^6$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, -OCN, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^5$, $-CONR^5R^6$, $-CSNH_2$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2SO_2R^5$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, -

$C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^6$, $-CH=NOR^6$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^6$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^5(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^5=C(CN)_2$, -1-pirrilo, $-C(CN)=C(CN)_2$, -C-piridilo, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^6$, $-S(OR^6)$, $-SC\equiv CR^5$, $-SO_2R^6$, $-SSO_2R^6$, $-SR^6$, $-SSR^6$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^6)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)=NCF_3$, $-S(O)=NR^6$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^6$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(R^6)_2$, $-PO(N(R^6)_2)_2$, $-P(N(R^6)_2)_2$, $-P(O)(R^6)_2$, $-PO(OR^6)_2$ y grupos sustractores de electrones, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), e

$\mathbf{Y^5}$ puede seleccionarse del grupo que comprende -CN, -Cl, -f, -Br, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ y $-SO_2R^5$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

Más preferiblemente, $\mathbf{-Y^1}$ e $-Y^5$ pueden seleccionarse independientemente del grupo que comprende -CN y -Cl, y más preferiblemente, solamente uno de $\mathbf{-Y^1}$ e $-Y^5$ puede ser -CN o -Cl, y el otro grupo es -H. Por ende, uno o ambos sustituyentes en la posición orto respecto de -K en el anillo de benceno son-CN o -Cl.

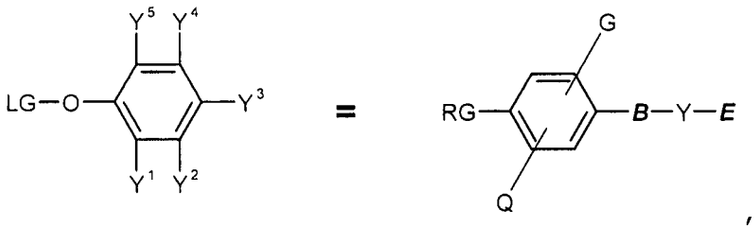
En otra realización de la invención, el primer sustituyente (-**G**) puede seleccionarse del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, -I, -NO, $-NO_2$, $-NR^4COCF_3$, -

$NR^4SO_2CF_3$, $-N(CF_3)_2$, $-NHCSNHR^4$, $-N(SO_2R^5)_2$, $-N(O)=NCONH_2$, $-NR^4CN$, $-NHCSR^5$, $-N\equiv C$, $-N=C(CF_3)_2$, $-N=NCF_3$, $-N=NCN$, $-NR^4COR^4$, $-NR^4COOR^5$, $-OSO_2CF_3$, $-OSO_2C_6H_5$, $-OCOR^5$, $-ONO_2$, $-OSO_2R^5$, $-O-C=CH_2$, $-OCF_2CF_3$, $-OCOCF_3$, $-OCN$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-C(NO_2)_3$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-C(S)NH_2$, $-CH=NOR^4$, $-CH_2SO_2R^4$, $-COCF_3$, $-CF_3$, $-CF_2Cl-CBr_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-C\equiv CR^4$, $-CH=NSO_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COR^5$, $-CH=NOR^5$, $-CH_2CONH_2$, $-CSNHR^5$, $-CH=NNHCSNH_2$, $-CH=NNHCONHNH_2$, $-C\equiv CF_3$, $-CF=CFCF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-CR^4(CN)_2$, $-COCF_2CF_2CF_3$, $-C(CF_3)_3$, $-C(CN)_3$, $-CR^4=C(CN)_2$, -1-pirrilo, $-C(CN)=C(CN)_2$, -*C*-piridilo, $-COC_6H_5$, $-COOC_6H_5$, $-SOCF_3$, $-SO_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SO_2CN$, $-SCOCF_3$, $-SOR^5$, $-S(OR^5)$, $-SC\equiv CR^4$, $-SO_2R^5$, $-SSO_2R^5$, $-SR^5$, $-SSR^4$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$ y $-PO(OR^5)_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), o u otro sustractor de electrones;

uno de los sustituyentes adicionales (-**Q**) se selecciona del grupo que comprende -H, -CN, halógeno, $-SO_2-R^5$ y $-NO_2$, donde R^5 es hidrógeno o C1-C6 alquilo lineal o ramificado, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O), y

los otros sustituyentes adicionales (-**Q**) son hidrógeno,

de modo que



donde RG- = LG-O- y -***B***-Y-***E*** = -A-B-D-P, ya que uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es -A-B-D-P.

En todos los casos anteriores donde se hace referencia al primer sustituyente (-**G**) y los sustituyentes adicionales (-**Q**), al menos uno de ellos no es -H.

En otra realización de la presente invención, R^4 puede ser hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado. Además, R^5 puede ser hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado.

En otra realización de la presente invención, **G** y **Q** nunca pueden ser -H al mismo tiempo.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula I, **-G** y **-Q** se seleccionan independientemente entre -H, -CN, CF_3 y -cl.

En una realización más preferida, **-G** y **-Q** se seleccionan independientemente entre H, $-CF_3$ o CN.

En una realización aún más preferida, **-G** y **-Q** se seleccionan independientemente entre H, $-CF_3$ o -CN, mientras que al menos **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

En otra realización preferida, **-A-** preferiblemente puede seleccionarse del grupo que comprende un enlace, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO-, $-C\equiv C-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, -

$[CH_2]_m$-E-$[CH_2]_n$-SO_2-, -C(=O)-O-, -NR^{10}-, -O-, -$(S)_p$-, -C(=O)NR^{12}-, -NR^{12}-, -C(=S)NR^{12}-, -C(=S)O-, C_1-C_6 cicloalquilo, alquenilo, heterocicloalquilo, arilo no sustituido y sustituido, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquilenoxilo, arilenoxilo, aralquilenoxilo, -SO_2NR^{13}-, -$NR^{13}SO_2$-, -NR^{13}C(=O)O-, -NR^{13}C(=O)NR^{12}-, -NH-NH- y -NH-O-,

donde

d es un número entero entre 1 y 6,

m y n son independientemente cualquier número entero entre 0 y 5;

-E- es un enlace, -S-, -O- o -NR^9-,

donde R^9 es H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3;

R^{10}, R^{11} y R^{12} son independientemente H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo, y R^{13} es H, C1-C6 alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo.

Más preferiblemente, **-A-** puede seleccionarse del grupo que comprende -CO-, -SO_2- y -C≡C-CO-.

Más preferiblemente **-A-** puede seleccionarse del grupo que comprende -CO- y -SO_2-.

-B- preferiblemente puede ser -NH- o -NR'-,

donde R' es un grupo C1-C6 alquilo ramificado, cíclico o

lineal.

El grupo C1-C6 alquilo puede ser preferiblemente CH_3 o C_2H_5.

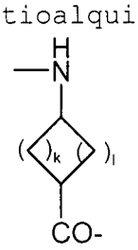
-B- puede ser preferiblemente -NH- o -N CH_3.

-D- preferiblemente puede ser $-(CH_2)_p-CO-$, donde p es un entero entre 1 y 10, o $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, donde q es un entero entre 1 y 5.

Como alternativa, la porción combinada **-B-D-** puede formar un enlace con un residuo de aminoácido, una secuencia de aminoácidos con entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácidos, o un grupo distinto de un aminoácido.

-B-D- preferiblemente puede ser una secuencia de aminoácidos con (entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácidos. Más preferiblemente, la secuencia de aminoácidos puede comprender una secuencia de aminoácidos naturales o no naturales, o una mezcla de éstos.

Aún más preferiblemente, **-B-D-** puede ser 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 cistéico, tioalquilcisteína (S-S-alquilo), o



,

donde k y l se seleccionan independientemente del rango

entre 0 y 4.

Aún más preferiblemente, -B-D- puede ser una porción distinta de aminoácido seleccionada del grupo que comprende $-NH-(CH_2)_p-CO-$, donde p es un número entero entre 1 y 10, $-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, donde q es un número entero entre 1 y 5,

-NH-cicloalquil-CO-, donde el cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, más preferiblemente C_6 atom cicloalquilo, y

-NH-heterocicloalquil-$(CH_2)_v$-CO- donde el heterocicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 heterocicloalquilos que contienen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroáromos de oxígeno, nitrógeno o azufre, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos, aún más preferiblemente, 1 heteroátomo, y v es un número entero entre 1 y 4, más preferiblemente v es un número entero entre 1 y 2.

En una realización muy preferida de la presente invención, cada uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ independientemente puede ser -H, -CN, -Cl, -f, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ o $-SO_2CH_3$, más preferiblemente H, CN y Cl, y más preferiblemente Y_1 e Y_5 independientemente pueden ser CN o Cl, o cualquiera de Y_1 o Y_5 puede ser CN o Cl, con la condición de que exactamente un residuo de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es A-B-D-P, donde

-A- es -CO- o $-SO_2-$, más preferiblemente -CO-,

y además:

-B- es -NH- o -NR'-, donde R' es un grupo C1 a C6 alquilo ramificado, cíclico o lineal, preferiblemente CH_3 o C_2H_5, más preferiblemente B es NH o NCH_3,

-D- es $-(CH_2)_p-CO-$, donde p es un entero entre 1 y 10, más preferiblemente $-(CH_2)_4-CO-$, o -D- es $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, donde q es un entero entre 1 y 5,

o:

-B-D- juntos forman un enlace o un residuo de aminoácido o una secuencia de aminoácidos con entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácidos,

P es un agente de direccionamiento, y

LG es un grupo saliente que puede desplazarse con una reacción de sustitución nucleofílica aromática.

P es un agente de direccionamiento.

Para los propósitos de la presente invención, el término "agente de direccionamiento" tendrá el siguiente significado: el agente de direccionamiento es un compuesto o una porción que direcciona o dirige el radionucleido unido a ella a un sitio específico en un sistema biológico. Un agente de direccionamiento 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 sitio blanco que en el tejido circundante.

Los compuestos de esta invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de cánceres, incluyendo, sin limitaciones, carcinomas, tales como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de células pulmonares pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata y piel, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide y mieloide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central, otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, keratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Karposi.

Más preferiblemente, el uso no es solamente para el diagnóstico por imágenes de tumores, sino también para el diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento de tumores sólidos y la artritis reumática.

Preferiblemente, 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 pueden usarse como

141

agentes de direccionamiento.

Las moléculas pequeñas pueden ser "entidades químicas pequeñas". Como 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 de entre 150 y 700, más preferiblemente entre 200 y 700, más preferiblemente entre 250 y 700, aún más preferiblemente entre 300 y 700, aún más preferiblemente entre 350 y 700, y más preferiblemente entre 400 y 700. Como se la usa en la presente documentación, una entidad química pequeña puede contener adicionalmente al menos un anillo aromático o heteroaromático, y también puede tener unida una amina primaria o secundaria, o un grupo tiol o hidroxilo, a través del cual la estructura del anillo de benceno en los compuestos de las fórmulas químicas generales I y II está unida a -A-B-D-. Estas porciones de direccionamiento son conocidas en la técnica, al igual que los métodos para prepararlas.

Las moléculas pequeñas que sirven como agentes de direccionamiento preferiblemente pueden seleccionarse entre aquellas descriptas 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.E. de Vries, *Cancer Imaging*, (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.*

192

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-fluoroetilspiperona	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-HT2A
18F-ciclofoxilo		Receptores de opiáceos
18F-CPFPX		Receptor de adenosina A1
Batimastat		MMP
Ácidos grasos y análogos		
Análogos de colina (metabolismo)		
Flumazenil		Receptores de

		benzodiazepina
Raclopride		Receptores D2
Dihidrotestosterona y análogos		AR
Tamoxifeno y análogos		
Desoxiglucosa		
Timidina		Marcador de proliferación-timidina quinasa
DOPA		
benzazepinas		Antagonistas de D_1
N-metil spiperona y sus derivados		Receptores de dopamina
benzamida raclopride; derivados de benzamida, por ejemplo, falopride, iodo benzamida; clozapina, quietapina		Receptores D_2
nomifensina, análogos sustituidos de		DAT

cocaína, por ejemplo, derivados de cocaína del tipo del tropano, fenidato de metilo		
2β-carboximetoxi-3β-(4-iodofenil)tropano	CIT	DAT
	CIT-fE, CIT-fM	DAT
altanserin, setoperon, ketanserin		5-HT_{2A}
	McN5652, 403U76 derivado ADAM, DASP, MADAM	5-HTT
Análogos de acetilcolina	MP3A, MP4A, PMP; QNB, TKB, NMPB,	Receptores de acetilcolina
escopolamina, benztropina		Receptores de acetilcolina
flumazenil		Receptor de GABA
	RO-15-4513, FDG	Receptor de GABA
	PK-11195	Receptor de benzodiazepina
Análogos de xantina	CPFPX, MPDX	Receptor de adenosina

carfentanilo, diprenorfina		Receptor de opiáceos

Se detallan otras moléculas pequeñas que sirven como agentes de direccionamiento y sus blancos en la Tabla 1 de W.D.Heiss y K.Herholz, *ibid.*, y en la Figura 1 de 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).

P puede ser un péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos, donde los aminoácidos pueden seleccionarse entre aminoácidos naturales y no naturales, y también puede comprender aminoácidos modificados naturales y no naturales.

Los ejemplos de péptidos que pueden servir como agentes de direccionamiento (P) son, sin limitaciones, la somatostatina y sus derivados y péptidos relacionados, los péptidos específicos del receptor de somatostatina, el

146

neuropéptido Y y sus derivados y péptidos relacionados, el neuropéptido Y_1 y sus análogos, la bombesina y sus derivados y péptidos relacionados, la gastrina, el péptido liberador de gastrina y sus derivados y péptidos relacionados, el factor de crecimiento epidérmico (EGF de diversos orígenes), el factor de crecimiento de insulina (IGF) e IGF-1, las integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), los agonistas y antagonistas de LHRH, los factores de crecimiento transformantes, particularmente TGF-α; la angiotensina; los péptidos del receptor de colecistoquinina, la colecistoquinina (CCK) y sus análogos; la neurotensina y sus análogos, la hormona liberadora de tirotropina, el péptido activador de la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP) y los péptidos relacionados con él, las quimioquinas, los sustratos y los inhibidores de las metaloproteinasas de matriz de la superficie celular, la prolactina y sus análogos, el factor de necrosis tumoral, las interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), los interferones, el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y los péptidos relacionados con él.

Más preferiblemente, el agente de direccionamiento (P) puede seleccionarse del grupo que comprende bombesina; somatostatina, neuropéptido Y_1, péptido vasoactivo intestinal (VIP). Aún más preferiblemente, el agente de direccionamiento (P) puede seleccionarse del grupo que comprende bombesina, somatostatina, neuropéptido Y_1 y sus

análogos. Aún más preferiblemente, el agente de direccionamiento (P) puede ser bombesina y sus derivados, y péptidos relacionados con ella, y sus análogos.

La bombesina es un péptido de catorce aminoácidos que es un análogo del péptido liberador de gastrina (GRP) humano que se une con alta especificidad a receptores de GRP humanos que están presentes en tumor de próstata, tumor de mama y metástasis.

En una realización más preferida, los análogos de bombesina tienen la siguiente secuencia con la fórmula III:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo A) Fórmula III, donde:

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

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

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

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

AA_7 = Sta, análogos e isómeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ-sustituidos

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

En una realización más preferida, los análogos de bombesina tienen la siguiente secuencia de fórmula IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo B) Fórmula IV, con:

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

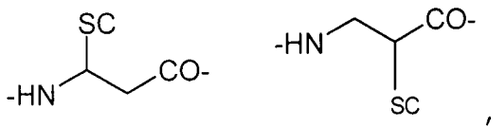
AA_1 = Gln, Asn o Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser. Thr

AA_5 = βAla, β^2- y β^3-aminoácidos según se muestran a continuación



donde SC representa una cadena lateral hallada en aminoácidos proteinogénicos y homólogos de aminoácidos proteinogénicos,

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

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

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

Por lo tanto, en una realización aún más preferida de la presente invención el agente de direccionamiento **P** se puede seleccionar entre el grupo que comprende análogos de bombesina que tienen la secuencia III o IV.

En una realización más preferida, los análogos de bombesina tienen las siguientes secuencias:

- Seq ID P

- Seq ID 1Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 2Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 3Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 4Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2
- Seq ID 7Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 8Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH_2
- Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2
- Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2
- Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2
- Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2
- Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2
- Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2

- Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2
- Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2
- Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2

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

Por consiguiente, la invención también se refiere a análogos de bombesina que se unen específicamente a los receptores GRP humanos presentes en tumores de próstata,

202

tumores y metástasis de mama. En una realización preferida, los análogos de bombesina son péptidos que tienen las secuencias de la Seq ID 1 a la Seq ID 102 y preferentemente tiene una de ellas. Más preferentemente, el análogo de bombesina está marcado además con un isótopo de flúor (F), donde dicho isótopo de flúor (F) se selecciona entre ^{18}F o ^{19}F. Más preferentemente, el análogo de bombesina está marcado radioactivamente con ^{18}F. Preferentemente el análogo de bombesina se marca radioactivamente usando el método de marcación con flúor radioactivo de la presente invención.

En una realización más preferida, los análogos de somatostatina tienen las siguientes secuencias:

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

En una realización más preferida, los análogos del neuropéptido Y_1 tienen las siguientes secuencias:

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

(__ indica un puente disulfuro)

En una realización más preferida, el péptido es un tetrapéptido de las siguientes secuencias:

valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida

valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida

En otra realización preferida de la presente invención, el agente de direccionamiento **P** puede comprender una

combinación de cualquiera de las moléculas bioactivas mencionadas con anterioridad, para que se unan 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, III), donde la porción reactiva se selecciona entre $-NR^4$, $-NR^4-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$ o $-S-(CH_2)_n-$, donde R^4 es hidrógeno o alquilo, y n es un número entero entre 1 y 6, y donde la molécula bioactiva apropiada se selecciona entre péptidos, peptidomiméticos, oligonucleótidos o moléculas pequeñas.

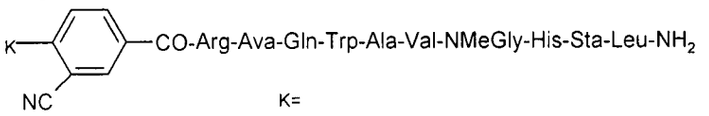
En una realización preferida, **P** es NR^7-péptido, o $-(CH_2)_n$-péptido, $-O-(CH_2)_n$-péptido o $-S-(CH_2)_n$-péptido, NR^7-molécula pequeña, o $-(CH_2)_n$-molécula pequeña, $-O-(CH_2)_n$-molécula pequeña o $-S-(CH_2)_n$-molécula pequeña, NR^7-oligonucleótido, o $-(CH_2)_n$-oligonucleótido, $-O-(CH_2)_n$-oligonucleótido o $-S-(CH_2)_n$-oligonucleótido, donde n es un número entero entre 1 y 6.

En una realización más preferida, **P** es $-NR^4$-péptido, $-(CH_2)_n$-péptido, donde n es un número entero entre 1 y 6.

En otra realización más preferida, **P** es $-NR^4$-oligonucleótido o $-(CH_2)_n$-oligonucleoptide, donde n es un número entero entre 1 y 6.

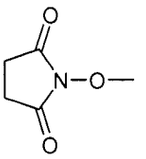
En otra realización más preferida, **P** es $-NR^4$-molécula pequeña o $-(CH_2)_n$-molécula pequeña, donde n es un número entero entre 1 y 6.

En una realización preferida, el precursor (Formula I) para el método de radiomarca de un solo paso puede ser el siguiente precursor análogo de bombesina:

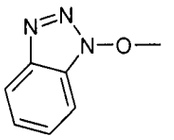


K=

Ib-1



Ib-2



En una realización preferida, el precursor (Formula I) es uno de los siguientes péptidos análogos precursores:

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida,

3-ciano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-

Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

3-cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

3-cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- Sta-Leu-NH_2,

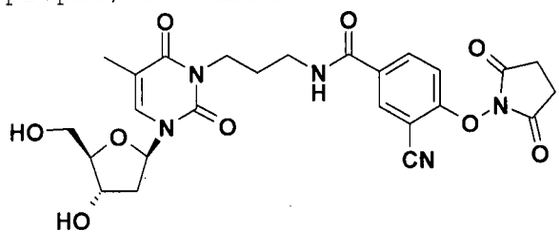
En otra realización preferida, el agente de direccionamiento (P) puede seleccionarse del grupo que comprende oligonucleótidos que comprenden entre 4 y 100 nucleótidos.

El oligonucleótido preferido es TTA1 (véase la parte experimental).

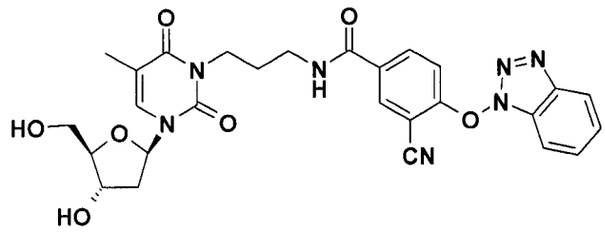
En una realización preferida, el precursor (Formula I) es uno de los siguientes precursores con moléculas pequeñas:

3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-N-(timidinil-

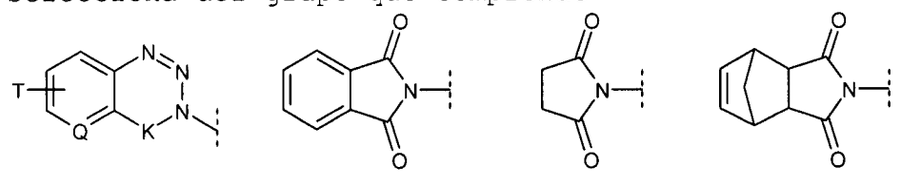
propil)-benzamida:



3-ciano-4-(benzotriazol-1-iloxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



En realizaciones preferidas de los compuestos que tienen la fórmula química general I, el grupo saliente LG se selecciona del grupo que comprende



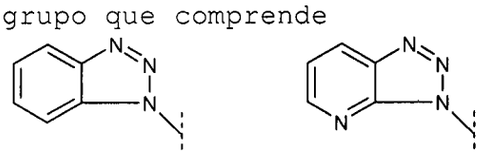
donde

T es H o Cl,

Q es CH o N,

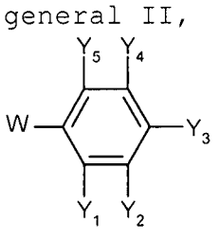
K está ausente o es C=O

En una realización más preferida, LG se selecciona del grupo que comprende



El compuesto de acuerdo con Formula I sirve como precursor del compuesto de acuerdo con Formula II, donde el grupo saliente LG-O se reemplaza en la reacción de marca con un isótopo de flúor, más preferiblemente con ^{18}F o ^{19}F, aún más preferiblemente con ^{18}F.

En un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos que tienen la fórmula química general II,



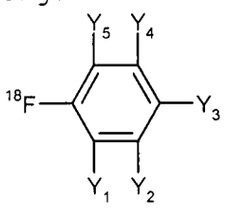
(II),

donde los residuos y los sustituyentes $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ tienen el mismo significado ilustrado con anterioridad para los compuestos que tienen la fórmula química general I. En particular, esto incluye todas las realizaciones preferidas mencionadas con anterioridad con relación a los residuos y los sustituyentes $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$, -A-, -B-, -D-, y -P, todas las sales, los ácidos inorgánicos u orgánicos, los hidratos, los ésteres, las amidas, los solvatos y las prodrogas de éstos aceptables para el uso farmacéutico.

W es un isótopo de flúor (F) seleccionado entre isótopos radiactivos o no radiactivos de flúor. El isótopo radiactivo de flúor se selecciona entre ^{18}F. El isótopo no

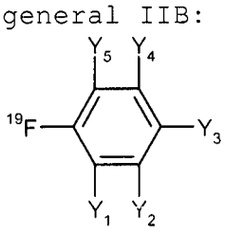
radiactivo de flúor "frío" se selecciona entre ^{19}F.

Si W preferiblemente es ^{18}F, el compuesto de la invención que tiene la fórmula química general II y está marcado de forma radiofarmacéutica con ^{18}F tiene la siguiente fórmula química general IIA:



IIA.

Más preferiblemente, cuando W = ^{19}F, el compuesto que tiene la fórmula química general II tiene la fórmula química general IIB:



IIB.

En una realización preferida de compuestos de fórmula II, $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ se seleccionan independientemente entre -H, -CN y -Cl.

En una realización más preferida, $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ se seleccionan independientemente entre CN o Cl.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula II marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre la siguiente lista, donde el agente de direccionamiento (P) se selecciona entre péptidos, peptidomiméticos, moléculas orgánicas más pequeñas u oligonucleótidos, y todas las formas preferidas

Compuestos activos biológicamente marcados con fluoro-benzoilo ^{18}F como agentes de diagnóstico por imágenes asi como precursores de benzotriazol-1-iloxi-benzoilo, 2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi benzoilo y trimetilamonio benzoilo

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se relaciona con nuevos compuestos de benceno sustituido que permiten obtener compuestos con actividad biológica marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, y con los compuestos respectivos marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, con métodos para preparar estos compuestos marcados con halógenos, más específicamente marcados con ^{18}F, con una composición que comprende estos compuestos, y con su uso para el diagnóstico por imágenes, con un conjunto de elementos que comprende un recipiente sellado que contiene una cantidad predeterminada de estos nuevos compuestos de benceno sustituido, y con compuestos de este tipo para usar como medicamentos, como agentes de diagnóstico por imágenes, y más específicamente como agentes de diagnóstico por imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET).

ANTECEDENTES:

Durante los últimos años ha aumentado el uso de análisis *in vivo* por tomografía por emisión de positrones

NGV
RGT

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

09-92675

2/2

descriptas con anterioridad.

Más preferiblemente el agente de direccionamiento (P) del compuesto de fórmula II es un análogo de bombesina:

IIA-a-1 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-2 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-3 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-4 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-5 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-6 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-7 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIA-a-8 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a-9 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-10 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-11 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-12 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a-13 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a-14 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a--15 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-16 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a-17 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIA-a-18 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,

IIA-a-19 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-20 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-21 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIA-a-22 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-23 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-24 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-

Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-25 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-26 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-27 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa-NH_2,

IIB-a-28 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

IIB-a-29 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-30 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,

IIB-a-31 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-32 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-33 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

IIB-a-34 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,

IIB-a-35 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-36 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

IIB-a-37 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-38 3,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-39 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-40 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-41 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-42 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-43 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,

IIB-a-44 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-45 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-46 3,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-47 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-48 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-49 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-49 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-50 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-51 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,

IIB-a-52 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,

IIB-a-53 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,

IIB-a-54 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-55 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-56 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,

IIB-a-57 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,

IIB-a-58 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,

IIB-a-59 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,

IIB-a-60 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,

IIB-a-61 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,

IIB-a-62 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,

IIB-a-63 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,

IIB-a-64 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,

IIB-a-65 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-66 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,

IIB-a-67 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-68 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-69 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-70 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,

IIB-a-71 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,

IIB-a-72 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-73 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-

Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-74 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

IIB-a-75 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2,

4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-1 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a--2 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-3 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-4 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-5 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-6 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-7 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-8 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzcil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-9 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-10 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-11 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-12 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-13 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-14 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-15 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-16 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-17 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-18 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-19 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-20 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-

Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-21 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-22 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-23 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-24 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-25 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-26 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-27 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa-NH_2,

IIB-a-28 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

IIB-a-29 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-30 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,

IIB-a-31 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-32 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-33 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,

IIB-a-34 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,

IIB-a-35 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-36 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

IIB-a-37 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-38 3,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-39 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-40 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-41 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-42 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-43 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,

IIB-a-44 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-45 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-

NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

IIB-a-46 3,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-47 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-48 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-49 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-49 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-50 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,

IIB-a-51 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,

IIB-a-52 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,

IIB-a-53 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,

IIB-a-54 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-55 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-56 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,

IIB-a-57 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,

IIB-a-58 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,

IIB-a-59 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,

IIB-a-60 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,

IIB-a-61 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,

IIB-a-62 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,

IIB-a-63 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,

IIB-a-64 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,

IIB-a-65 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-66 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,

IIB-a-67 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-68 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-69 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-

ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

IIB-a-70 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,

IIB-a-71 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,

IIB-a-72 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,

IIB-a-73 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,

IIB-a-74 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,

IIB-a-75 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,

En una realización preferida, el radiofármaco marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre la siguiente lista, donde el agente de direccionamiento (P) es un análogo de somatostatina:

IIA-a-76: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]

IIA-a-77: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]

IIB-a-76: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr]

IIB-a-77: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys]

En una realización preferida, el radiofármaco marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre la siguiente lista, donde el agente de direccionamiento (P) es un análogo del neuropéptido Y_1:

IIA-a-78: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

IIA-a-79: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

IIA-a-78: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

IIA-a-79: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2

En una realización preferida, el radiofármaco marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre la siguiente lista, donde el agente de direccionamiento (P) es un tetrapéptido:

3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [^{19}F],

3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [^{18}F],

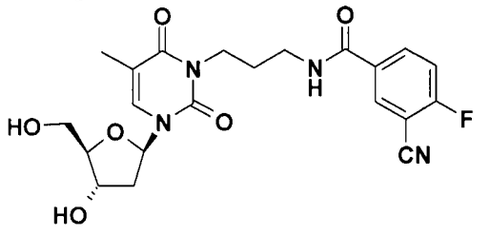
3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [^{19}F],

3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [^{18}F],

3-ciano-4-fluoro-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida [^{19}F],

3-ciano-4-fluoro-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida [^{18}F],

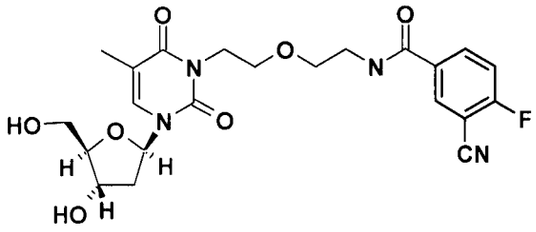
En una realización preferida, el radiofármaco marcado con ^{18}F o ^{19}F se selecciona entre la siguiente lista, donde el agente de direccionamiento (P) es una molécula pequeña:



,

3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida,

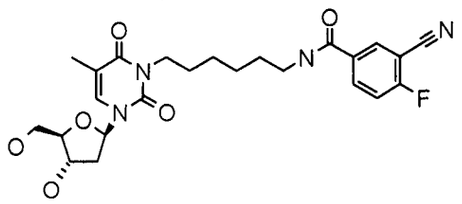
3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida;



,

3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida,

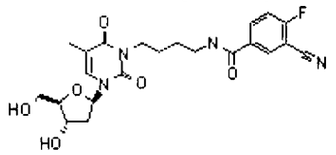
3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida;



,

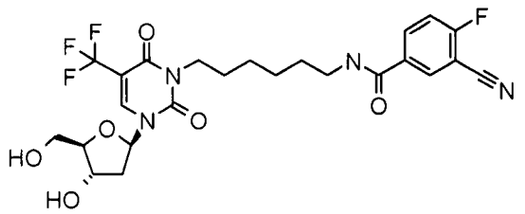
3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida,

3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida;



3-ciano-4-[19F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida,

3-ciano-4-[18F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida;

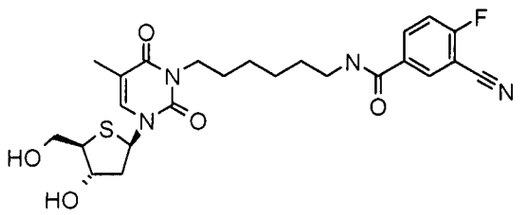


,

donde F es ^{18}F o ^{19}F,

3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,

3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida;



,

donde F es ^{18}F o ^{19}F,

3-ciano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;

3-ciano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;

3-CN,4-f-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-fA01010-Leu-NH2,

4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,

3-CF3,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2,

3-CN,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,

3-CN,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2, donde F es ^{18}F o ^{19}F.

En un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar un compuesto que tiene la fórmula química general II (método de fluoración) usando un agente de fluoración apropiado. El método comprende el (único) paso de unir un compuesto que tiene la fórmula química general I con un isótopo de flúor, más preferiblemente con un derivado radiactivo o no radiactivo ("frío") de un isótopo de flúor, aún más preferiblemente, con ^{18}F o ^{19}F, respectivamente, y más preferiblemente con ^{18}F (marcación

con flúor radioactivo). En el último caso, el reactivo para convertir el compuesto que tiene la Fórmula química general I en el compuesto que tiene la Fórmula química general II es un agente de fluoración. Más preferiblemente, si se lo desea, el compuesto que tiene la Fórmula química general II puede convertirse posteriormente en una sal de un ácido inorgánico u orgánico, un hidrato, un complejo, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico. Los reactivos, los solventes y las condiciones que pueden usarse para esta fluoración son comunes y bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Véase, p.ej., *J. Fluorine Chem.*, 27 (1985):117-191.

En una realización preferida del método, el compuesto que tiene la Fórmula química general I y sus sales de ácidos inorgánicos u orgánicos del mismo, hidratos, complejos, ésteres, amidas, solvatos y prodrogas del mismo, aceptables para su uso farmacéutico, es cualquier compuesto preferido descrito anteriormente para obtener cualquier compuesto preferido que tiene la Fórmula química general II, más específicamente cualquier compuesto preferido que tiene las Fórmulas químicas generales IIA y IIB, o sal, hidrato, éster, amida, solvato o prodroga del mismo aceptable para su uso farmacéutico, como se describió previamente.

En un método preferido para preparar un compuesto que tiene la Fórmula química general II, el paso de fluoración,

más preferiblemente marcación con flúor radioactivo de un compuesto que tiene la Fórmula química general I se lleva a cabo a una temperatura de, o menor que, 90°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 10°C y 90°C.

En una realización preferida, el método de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo, ocurre a una temperatura de reacción entre temperatura ambiente y 80°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 10°C y 70°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 30°C y 60°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo, de un compuesto de Fórmula I

se lleva a cabo a una temperatura que se selecciona del rango entre 45 y 55°C.

En un método preferido para preparar un compuesto de Fórmula II, el paso de fluoración, más preferiblemente marcación con flúor radioactivo, de un compuesto de Fórmula I se lleva a cabo a una temperatura de 50°C.

Más preferiblemente, el derivado de isótopo de flúor radiactivo es 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]-hexacosano K18F (sal de éter corona Kryptofix K18F), $K^{18}F$, $H^{18}F$, $KH^{18}F_2$, $Cs^{18}F$, $Na^{18}F$ o sal de tetraalquilamonio de ^{18}F (por ejemplo[F-18] fluoruro de tetrabutilamonio). Más preferiblemente, el derivado de isótopo de flúor radiactivo es $K^{18}F$, $H^{18}F$, o $KH^{18}F_2$.

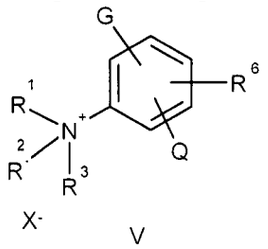
En una realización preferida, el agente de fluoración es un isótopo de flúor no radiactivo. Más preferiblemente, el isótopo de flúor no radiactivo es derivado de ^{19}F, más preferiblemente ^{19}F.

En una realización preferida, los solventes que se usan en el presente método pueden ser DMF, DMSO, MeCN, DMA, DMAA, o mezcla de los mismos, preferiblemente el solvente es DMSO.

Se garantiza un nuevo método donde se prepara el producto final en un paso único a partir del precursor. Solamente es necesario un paso de purificación, por lo tanto la preparación se puede llevar a cabo en un tiempo corto (considerando la vida media del ^{18}F). En la preparación de un

grupo prostético típico, muy a menudo se emplean temperaturas de 100°C y mayores. Esta invención provee métodos para llevar a cabo la preparación a temperaturas (80°C o menores) que preservan las propiedades biológicas del producto final. Además, opcionalmente se lleva a cabo un paso de purificación único, por lo tanto la preparación se puede llevar a cabo en un tiempo corto (considerando la vida media del ^{18}F).

En un décimo aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que tienen la Fórmula química general V:



V

donde $\mathbf{N^+(R^1)(R^2)(R^3)}$, $\mathbf{X^-}$, **-G**, y **-Q**, tienen el mismo significado que se describió anteriormente para los compuestos que tienen la Fórmula química general I. Esto incluye, en particular, todas las realizaciones preferidas que se mencionaron anteriormente con respecto a los residuos y sustituyentes $\mathbf{R^1}$, $\mathbf{R^2}$, $\mathbf{R^3}$, $\mathbf{X^-}$, **-G**, y **-Q**, y todos los residuos que se usan para definir estos residuos y sustituyentes, tales como $\mathbf{R^4}$, $\mathbf{R^5}$ y similares;

$\mathbf{R^6}$ es C(O)OH.

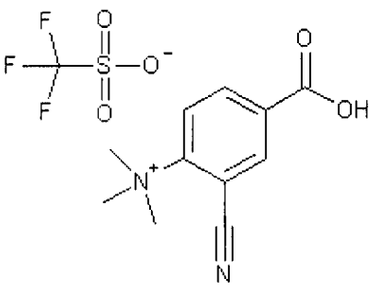
En una realización preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** se seleccionan, en forma independiente uno del

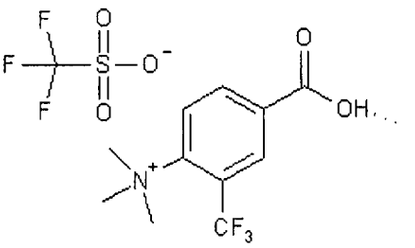
otro, de -H, -CN, CF_3, y -Cl.

En una realización más preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** son, en forma independiente uno del otro, H, $-CF_3$, o CN.

En una realización aun más preferida los compuestos de Fórmula V, **-G** y **-Q** son, en forma independiente uno del otro, H, $-CF_3$, o -CN, mientras que al menos un miembro del grupo que comprende **-G** o **-Q** es $-CF_3$ o -CN.

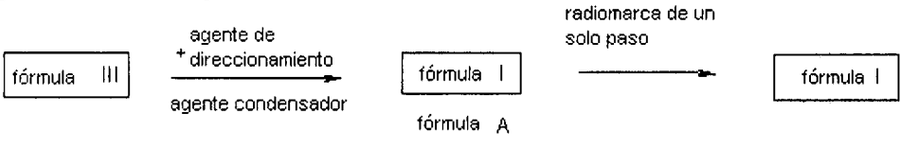
Los compuestos de Fórmula VI preferidos se seleccionan del grupo que comprende





trifluoro-metansulfonato(4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio	trifluoro-metansulfonato(4-carboxi-2-trifluorometil-fenil)-trimetil-amonio

Los compuestos de Fórmula V son apropiados para acoplarse al agente de direccionamiento para dar compuestos de Fórmula I que son la materia prima para la reacción de radio marcado para dar compuestos de Fórmula I o Fórmula A.



En un undécimo aspecto, la presente invención se relaciona con un método para sintetizar compuestos de fórmula I (fórmula A) donde K es LG-O a partir de compuestos de fórmula V. El método para obtener un compuesto de fórmula I comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un agente de direccionamiento, un agente condensador y un nucleófilo, donde el agente de direccionamiento se selecciona entre un péptido, un peptidomimético, una molécula orgánica pequeña, el agente condensador se selecciona entre DCC, DIC, HBTU, HATU o TNTU, y el nucleófilo se selecciona entre HOBt, HOAt, HOSu o N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida o LG-OH (LG es como se lo definió con anterioridad).

El agente condensador para el propósito de la presente invención es una sustancia química que puede reacionar con un ácido carboxílico y una amina para obtener la amida carboxílica correspondiente, mientras que el hidrato del agente condensador se forma como subproducto. El término agente condensador se relaciona con agentes de unión que se usan comúnmente en la química de péptidos para formar enlaces peptídicos, y que son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis A practical approach*, editado por W.C.Chan y P.D.White, Oxford University Press 2000; *Peptide Coupling Reactivos: Names, Acronyms and References*, Technical Reports, Vol. 4,

N° 1, Albany Molecular Research, Inc., 1999). Los ejemplos de agentes condensadores son DCC, DIC, HBTU, HATU, TNTU y otros mencionados en las publicaciones mencionadas con anterioridad.

El nucleófilo para el propósito de la presente invención es un grupo de átomos capaces de formar un enlace químico con su asociado de reación mediante la donación de ambos electrones de unión. Más precisamente, en este contexto, el nucleófilo es un derivado de N-hidroxilo o su anión, que puede reemplazar un grupo de trimetilamonio aromático durante una reacción típica de formación de enlaces peptídicos (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis A practical approach*, editado por W.C.Chan y P.D.White, Oxford University Press 2000; *Peptide Coupling Reactives: Names, Acronyms and References*, Technical Reports, Vol. 4, N° 1, Albany Molecular Research, Inc., 1999). Los ejemplos representativos de estos nucleófilos son agentes activadores que se usan comúnmente en la síntesis de péptidos, tales como HOBt, HOAt, HOSu o N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboximida.

Los compuestos de Fórmula V se pueden condensar al agente de direccionamiento equipado con o sin un espaciador para obtener compuestos de Fórmula I como se definió previamente (Fórmula A) usando agentes de condensación típicos que son conocidos para personas expertas en la materia. Agentes de condensación apropiados son, por

ejemplo, DCC, DIC y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiperidinio tetrafluoroborato (J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 48, 16912-16920). Ejemplos de una reacción se describen en los esquemas 3 y 4.

Ejemplos de marca:

Se secó ^{18}F-flúor (hasta 40 GBq) en forma azeotrópica en presencia de Kryptofix 222 (5 mg en 1,5 ml de MeCN) y carbonato de cesio (2,3 mg en 0,5 ml de agua), realizando un calentamiento bajo una corriente de nitrógeno a una temperatura de entre 110 y 120°C durante entre 20 y 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 mg) en 150 µl de DMSO. El recipiente de reacción se selló y calentó a una temperatura de entre 50 y 70°C durante entre 5 y 15 minutos para efectuar la marca. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (2,7 ml). La mezcla de reacción cruda se analizó usando HPLC analítica. El producto se obtuvo mediante radio HPLC preparativa para dar el péptido marcado con ^{18}F deseado.

En un cuarto aspecto, la presente invención se relaciona con una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula química general I o II, más específicamente las fórmulas IIA y IIB, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y que además comprende un vehículo, un

diluyente, un excipiente o un coadyuvante aceptable para el uso farmacéutico. Entre los vehículos, los diluyentes, los excipientes o los coadyuvantes aceptables para el uso farmacéutico puede incluirse cualquiera de todos los solventes, medios de dispersión, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, inhibidores enzimáticos, ligandos de transferencia, tales como glucoheptonato, tartrato, citrato o manitol, y semejantes. Dichas composiciones pueden formularse como una solución acuosa aceptable para una administración parenteral estéril, libre de pirógenos, que opcionalmente puede proveerse en forma liofilizada. Las composiciones de la invención pueden proveerse como componentes de conjuntos de elementos que pueden incluir amortiguadores, recipientes adicionales, instrucciones para su uso, y semejantes.

En un quinto aspecto, la presente invención se relaciona con un método para realizar el diagnóstico por imágenes de enfermedades, donde el método comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado que tiene la fórmula química general II, que más específicamente tiene la fórmula química general IIA, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico.

En un sexto aspecto, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos que comprende un recipiente

sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, y opcionalmente un vehículo, un diluyente, un excipiente o un coadyuvante aceptable para el uso farmacéutico. Más preferiblemente, la presente invención se relaciona con un conjunto de elementos que comprende un compuesto o una composición, como se la definió con anterioridad, en forma de polvo, y un recipiente que contiene un solvente apropiado para preparar una solución del compuesto o la composición para administrársela a un animal, incluyendo un ser humano.

En un séptimo aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto que tiene la fórmula química general I o II, más específicamente las fórmulas IIA y IIB, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso farmacéutico, para usar como medicamento o agente de diagnóstico por imágenes, más preferiblemente para usar como agente de diagnóstico por imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET).

En un octavo aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la fórmula química general I o II, más específicamente las fórmulas IIA y IIB, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato o una prodroga de éste aceptable para el uso

farmacéutico, para fabricar un medicamento o para fabricar un agente de diagnóstico por imágenes. En una realización más preferida, el uso se relaciona con un medicamento o un agente de diagnóstico por imágenes para el tratamiento o el diagnóstico por imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET), respectivamente. En una realización aún más preferida, el uso sirve para el diagnóstico por imágenes de tejido en un sitio blanco con el agente de direccionamiento.

Los compuestos de esta invención son útiles para el diagnóstico por imágenes de una variedad de cánceres, incluyendo, sin limitaciones, carcinomas, tales como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de células pulmonares pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata y piel, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide y mieloide, tumores de origen mesenquimático, tumores del sistema nervioso central, otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, keratoxantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Karposi.

Más preferiblemente, el uso es solamente para el diagnóstico por imágenes de tumores, pero también para el diagnóstico por imágenes de enfermedades inflamatorias y/o neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple o la enfermedad de Alzheimer, o para el diagnóstico por imágenes

de enfermedades asociadas con la angiogénesis, tales como el crecimiento de tumores sólidos y la artritis reumática.

Más específicamente, cuando el compuesto que tiene la fórmula química general A comprende bombesina o análogos de bombesina, este compuesto se une específicamente a los receptores de GRP humanos presentes en tumores de próstata, tumores de mama y metástasis.

Además, los compuestos que tienen la fórmula química general II, donde W es ^{19}F u otro elemento halógeno no radiactivo ("frío"), puede usárselo en ensayos biológicos e identificación por cromatografía. Más preferiblemente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto que tiene la fórmula química general I para fabricar un compuesto que tiene la fórmula química general IIB como agente de medición.

Los compuestos que tienen las fórmulas químicas generales I y II, y las sales, los hidratos, los ésteres, las amidas, los solvatos o las prodrogas respectivas de éstos aceptables para el uso farmacéutico de la invención pueden sintetizarse por medios químicos *in vitro*. En el caso en que P se selecciona para que sea un péptido, estos péptidos podrán prepararse ventajosamente en un sintetizador de péptidos. Preferiblemente, particularmente cuando B-D es una secuencia de aminoácidos y P es un péptido, y ambos forman juntos un péptido de fusión, dicho péptido de fusión puede

ser sintetizado en forma consecutiva, es decir, la parte que comprende la secuencia de aminoácidos B-D y el agente de direccionamiento P puede obtenerse agregando consecutivamente derivados de aminoácidos activados y protegidos apropiados, o secuencias de aminoácidos preformuladas a la cadena de aminoácidos en desarrollo. Para hallar detalles sobre la síntesis de péptidos, puede hacerse referencia, p.ej., a B.Gutte "*Peptides: Synthesis, Structures, and Applications*", Academic Press, 1995; X.C.Chan et al. "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*", Oxford University Press, 2000; J.Jones "*Amino Acid and Peptide Synthesis*", 2ª edición, Oxford University Press, 2002; M.Bodanszky et al., "*Principles of Peptide Synthesis*", 2ª edición, Springer, 1993.

Los compuestos marcados con radiactividad que tienen la fórmula química general II proporcionados en la invención pueden administrarse por vía intravenosa en cualquier vehículo aceptable para el uso farmacéutico, por ejemplo, medios convencionales, tales como un medio salino acuoso o un medio plasmático sanguíneo, como una composición farmacéutica para inyección intravenosa. Dicho medio también puede contener materiales farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, materiales para ajustar la presión osmótica aceptables para el uso farmacéutico, amortiguadores, preservantes y semejantes. Entre los medios

preferidos están la solución salina normal y el plasma. Los vehículos apropiados aceptables para el uso farmacéutico son conocidos por aquellos entrenados en la técnica. Con relación a esto, puede hacerse referencia, por ejemplo, a *Remington's Practice of Pharmacy*, 11ª edición, y J. of Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, N° 5, Sept.-Oct., p. 238-311, véase la tabla en las páginas 240 a 311, donde ambas publicaciones se incluyen en la presente documentación a modo de referencia.

La concentración del compuesto que tiene la fórmula química general II y el vehículo aceptable para el uso farmacéutico, por ejemplo, en un medio acuoso, varía según el campo de uso en particular. Una cantidad suficiente está presente en el vehículo aceptable para el uso farmacéutico cuando se obtiene una visualización satisfactoria del blanco del diagnóstico por imágenes (p.ej., un tumor).

De acuerdo con la invención, los compuestos radiomarcados que tienen la fórmula química general II, ya sea como una composición neutra o como una sal con un contraión aceptable para el uso farmacéutico, se administran en una unidad de dosificación inyectable individual. Es posible utilizar cualquiera de los vehículos comunes conocidos por aquellos entrenados en la técnica, tales como la solución salina estéril o el plasma, luego de su radiomarcado, para preparar la solución inyectable para realizar el diagnóstico

por imágenes de distintos órganos, tumores y semejantes, 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 radiactividad 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 propósitos de diagnóstico, después de la administración intravenosa, el diagnóstico por imágenes del órgano o tumor *in vivo*, puede tener lugar en unos pocos minutos. Sin embargo, si se lo desea, el diagnóstico por imágenes tiene lugar horas después de la inyección en los pacientes, o incluso más. En la mayoría de los casos, se acumulará una cantidad suficiente de la dosis administrada en el área a diagnosticar en aproximadamente 0,1 hora, para permitir la toma de imágenes centellogáficas. Es posible utilizar cualquier método convencional para producir imágenes centellográficas con propósitos de diagnóstico de acuerdo con esta invención.

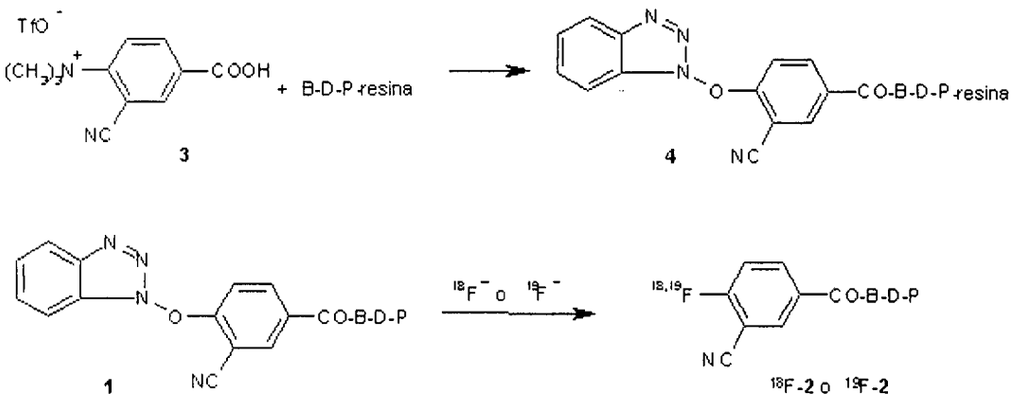
En general, los compuestos que tienen la fórmula química general II pueden generarse a partir de los compuestos que tienen la fórmula química general I, marcando los compuestos que tienen la fórmula química general I con

un isótopo de flúor, más preferiblemente ^{18}F o ^{19}F, y más preferiblemente con ^{18}F. Los métodos y las condiciones para estas reacciones de marca son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica (F.Wüst, C.Hultsch, R.Bergmann, B.Johannsen y T.Henle. *Appl. Radiat. Isot.*, *59*, 43-48 (2003); Y.S.Ding, C.Y.Shiue, J.S.Fowler, A.P.Wolf y A.J.Plenevaux, *Fluorine Chem.*, *48*, 189-205 (1990).

En el esquema 3 se ilustra un ejemplo de una ruta de síntesis generalmente aplicable para generar un compuesto que tiene la fórmula química general I, y la subsiguiente radiomarca de este compuesto, por ejemplo, con ^{18}F o ^{19}F, con el fin de obtener un compuesto que tiene la fórmula química general II. En el esquema 3 se ilustra la formación de una porción aromática de O-benzotriazolilo sustituido para obtener un péptido, el compuesto **1**, que se interpreta como representativo de cualquier compuesto que tiene la fórmula química general I, y la radiomarca directa subsiguiente para obtener el compuesto marcado con ^{18}F o ^{19}F **2**, respectivamente, que representa un compuesto que tiene la fórmula química general II. El compuesto **1**, que contiene una porción de O-benzotriazolilo, se prepara a través de la unión mediada por 1-hidroxibenzotriazol del ácido trimetilamonio benzoico, el compuesto **3**, a un péptido protegido unido a una resina, con el desplazamiento concomitante del trimetilamonio con O-benzotriazol. El compuesto **1** se obtuvo

por medio de la separación de la resina de acuerdo con métodos bien conocidos en la química de péptidos (W.C.Chan y P.D.White (editores) "*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis*", Oxford University Press (2000), y las referencias citadas en dicha publicación). La porción de oxabenzotrizol puede desplazarse con ^{18}F o ^{19}F bajo condiciones convencionales (F.Wüst, C.Hultsch, R.Bergmann, B.Johannsen y T.Henle. *Appl. Radiat. Isot.*, *59*, 43-48 (2003); Y.S.Ding, C.Y.Shiue, J.S.Fowler, A.P.Wolf y A.J.Plenevaux, *Fluorine Chem.*, *48*, 189-205 (1990). La porción de oxabenzotrizol también puede sustituirse con flúor frío (^{19}F). En general, este método se aplica a la generación de todos los compuestos que tienen la fórmula química general I, y con la radiomarca subsiguiente de estos compuestos para obtener todos los compuestos que tienen la fórmula química general II.

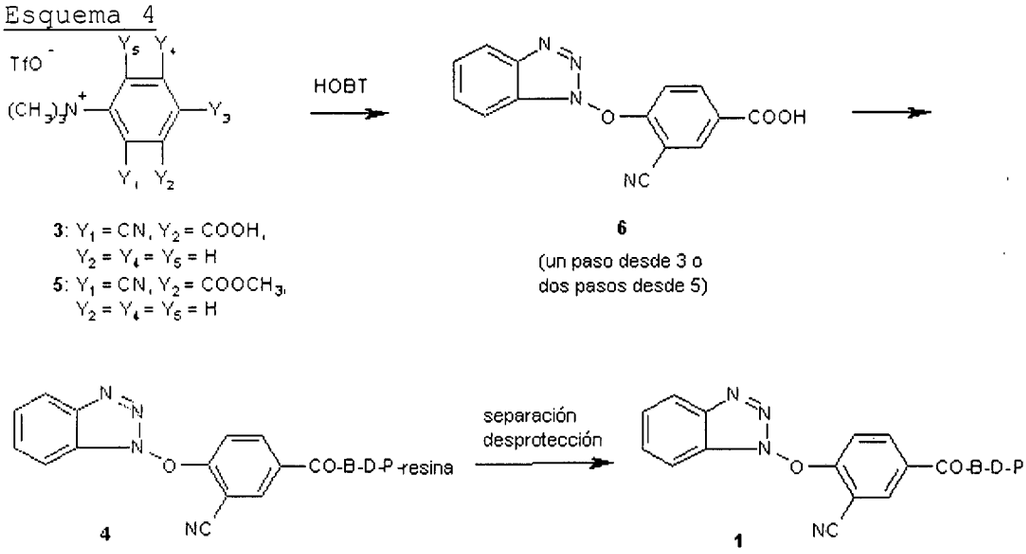
Esquema 3



En el esquema 4 se ilustra un método alternativo para generar un compuesto que tiene la fórmula química general I.

De acuerdo con este método, el ácido 4-oxobenzotriazolilbenzoico, compuesto **6**, puede prepararse de forma independiente, y luego se une al extremo del B-D-P unido a la resina. El compuesto **1**, que ha de interpretarse como un representante general de cualquier compuesto que tiene la fórmula química general I, se obtuvo mediante la separación de la resina de acuerdo con métodos bien conocidos en la química de péptidos. En general, este método puede aplicarse a la generación de todos los compuestos que tienen la fórmula química general I.

Esquema 4

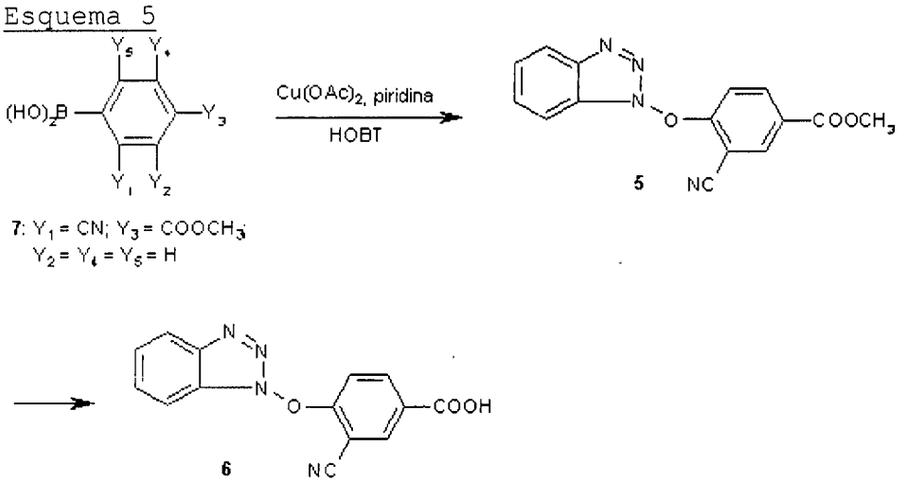


La invención también se relaciona con otros dos métodos independientes para preparar compuestos que tienen la fórmula química general I. Estos métodos se ilustran en los esquemas 5 y 6. Nuevamente, estos métodos pueden aplicarse a la generación de todos los compuestos que tienen la fórmula

química general I.

El intermediario **6** también puede prepararse a partir de los ácidos borónicos correspondientes **7** por medio de un desplazamiento promovido por cobre, por ejemplo, de acuerdo con el método general descripto en P.Y.S.Lam, G.Charles, C.G.Clark, S.Saubern, J.Adams, M.Kristin, K.M.Averill, M.T.Chan, A.Combs. "*Copper Promoted Aril/Saturated Heterociclic C-N Bond Cross-Coupling with Arilboronic Acid and Arilstannane*" *SynLett.*, 5, 674 (2000).

Esquema 5

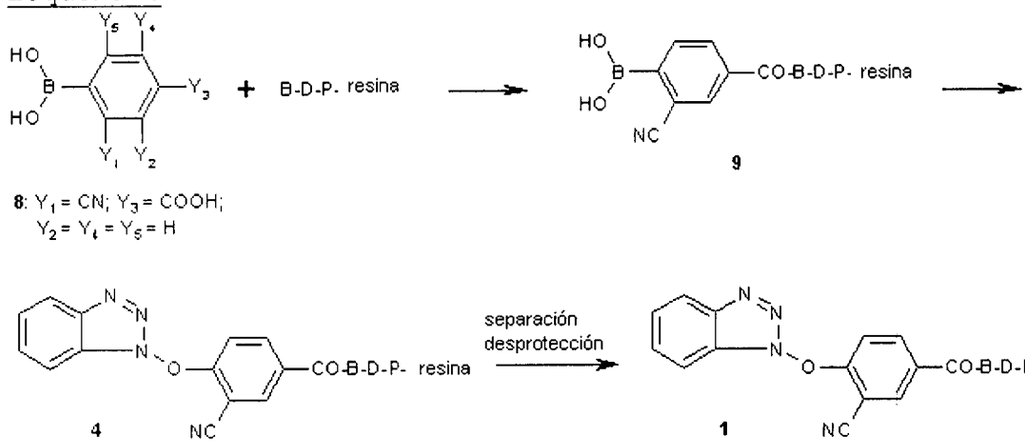


El compuesto **6** se convierte en el compuesto **1**, que ha de interpretarse como un representante general de cualquier compuesto que tiene la fórmula química general I, como se ilustra en el esquema 4.

El Compuesto **1**, que ha de interpretarse como un representante general de cualquier compuesto que tiene la fórmula química general I, también puede prepararse en fase

sólida, como se ilustra en el esquema 6.

Esquema 6



Sin una elaboración adicional, se cree que aquellos entrenados en la técnica, usando la descripción precedente, pueden utilizar la presente invención en su extensión completa. 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. Los siguientes ejemplos pueden repetirse con un éxito similar mediante la sustitución de los reactivos y/o las condiciones de operación que se describen en forma genérica o específica para su uso en los ejemplos precedentes de esta invención.

EJEMPLOS

Los compuestos que tienen la fórmula química general I de la presente invención pueden sintetizarse dependiendo de la naturaleza de la porción LG-O-($C_6Y^1Y^2Y^3Y^4$)- (??). La

porción de péptido de -A-B-D-P puede prepararse convenientemente con procedimientos generalmente establecidos conocidos en la técnica de la síntesis de péptidos, tales como la síntesis 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.Chan y P.D.White, Oxford University Press 2000) (para hallar las definiciones de las abreviaturas, véanse las descripciones).

General

La síntesis de los péptidos se realizó usando una resin Rink-Amide (0,68 mmol/g), de acuerdo con una estrategia de Fmoc convencional (G.B.Fields, R.L.Noble, "*Solid phase peptide synthesis utilizing 9- fluorenilmetoxicarbonil amino acids*", *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1990; 35: 161-214). Si no se lo especifica, todos los residuos de aminoácidos fueron residuos de L-aminoácidos.

Desprotección con Fmoc (procedimiento general)

El péptido con Fmoc unido a la resina se trató con 20% de piperidina en DMF (v/v) por 5 minutos, y una segunda vez por 20 minutos. La resina se lavó con DMF (2×), CH_2Cl_2 (2×) y DMF (2×).

Unión de HBTU/HOBT (procedimiento general)

Se agregó una solución de Fmoc-Xaa-OH (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq), DIEA (4 eq) en DMF al péptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 90 minutos a temperatura ambiente. La unión se repitió por otros 60 minutos, y la resina se lavó con DMF (2×), CH_2Cl_2 (2×), y DMF (2×).

Radiomarca (procedimiento general)

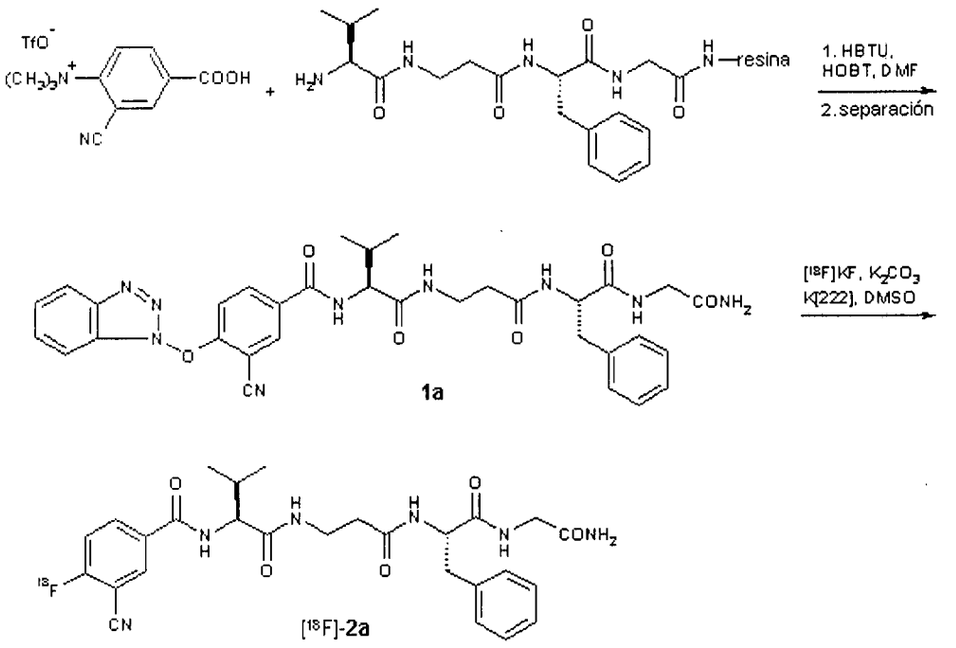
El ión [^{18}F]fluoruro no agregado al vehículo se produjo por medio de la irradiación de [^{18}O]H_2O, a través de la reacción nuclear de $^{18}O(p,n)^{18}F$. La resolubilización del [^{18}F]fluoruro acuoso (500-1500 MBq) se realizó por filtración a través de QMA SepPak, que se preacondicionó con 5 ml de K_2CO_3 0,5 M, se lavó con 5 ml de agua y se secó por presión a través de aire. Se hicieron pasar 100 µl de ^{18}F a través de SepPak, y se secó por presión a través de aire. El ^{18}F se eluyó en un segundo recipiente cónico con 4 ml de una mezcla de Kryptofix 2.2.2®/MeCN/K_2CO_3/agua. La solución resultante (50-500 MBq) se secó cuatro veces en forma azeotrópica, en una corriente de N_2 a 120°C. Al recipiente que contenía [^{18}F]fluoruro anhidro se le agregó el precursor de fluoración (1-4 mg) en DMSO (300-500 µl). Después de incubar a 50-70°C por 15-60 minutos, la mezcla de reacción en bruto se analizó usando una HPLC analítica (columna Zorbax SB C18, 50 × 4,6mm, 1,8 µ, 2 ml/minuto, solvente A: H_2O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% de B en 7 minutos,

o columna Econosphere C18, 53 × 7mm, 3 µ, 3 ml/minuto (Alltech), solvente A: H_2O + 0,1% de TFA, solvente B: MeCN/H_2O 9/1 + 0,1% de TFA, gradiente: 5-95% de B en 7 minutos).

Síntesis y marca de 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida (1a, Ejemplo 1, véase el esquema 3):

La 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida se sintetizó a partir del tetrapéptido unido a la resina correspondiente y trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio, a lo que siguió el corte y la desprotección como se indica más adelante.

El péptido se sometió a una fluoración con [^{18}F]fluoruro de potasio en presencia de K_2CO_3 y Kryptofix 2.2.2® en DMSO, para obtener el péptido marcado con ^{18}F.



El tetrapéptido unido a la resina se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. La solución de trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). Después, el péptido se precipitó con éter de metil-*ter*-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**1a**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de

acetonitrilo/12 minutos): t_r = 6,72 minutos, y ESI-MS: *m/z* = 654,2 $(M+H)^+$.

La marca se realizó de acuerdo con el procedimiento general descripto con anterioridad. El producto marcado con ^{18}F ([^{18}F]-**2a**) se confirmó por co-inyección con la sustancia de referencia de flúor no radiactivo ^{19}F [^{19}F]-**2a** en la HPLC analítica Econsphere.

Síntesis de 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-fenil-alanil-glicina amida (sustancia de referencia de flúor ^{19}F [^{19}F]-**2a**)

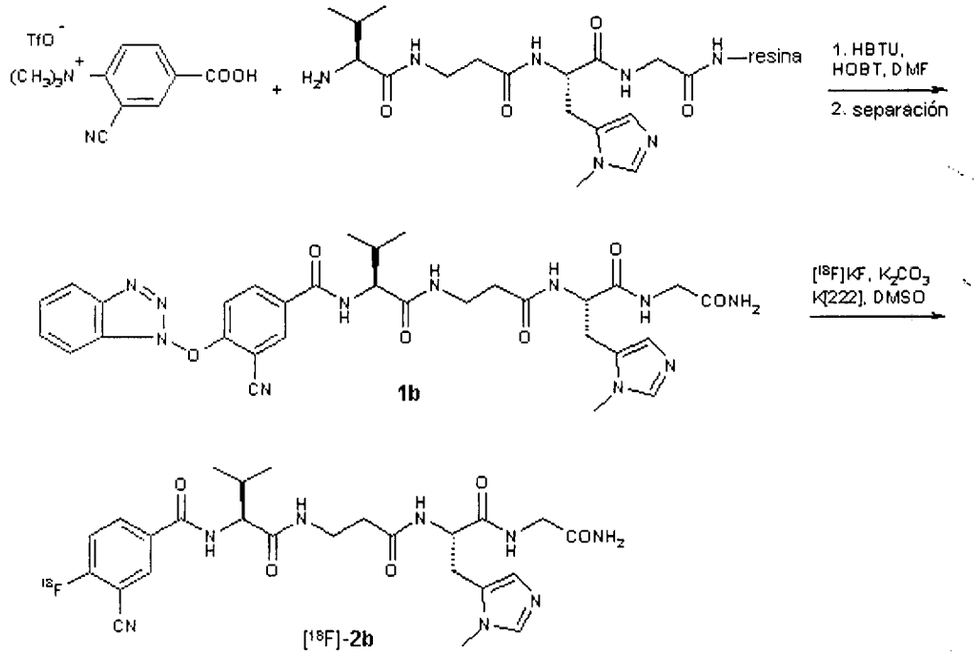
El tetrapéptido unido a la resina (resina de H-valil-β-alanil-fenilalanil-glicinil-Rink amida) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. La solución de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado ([^{19}F]-**2a**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 6,03 minutos, y ESI-MS: *m/z* =

539,1 $(M+H)^+$.

Síntesis y marca de 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida (**1b**, Ejemplo 2, véase el esquema 3):

La 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida se sintetizó a partir del tetrapéptido unido a la resina correspondiente y trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio, a lo que siguió el corte y la desprotección como se indicará más adelante.

El péptido se sometió a una fluoración con [^{18}F]fluoruro de potasio en presencia de K_2CO_3 y Kryptofix 2.2.2® en DMSO, para obtener el péptido marcado con 18F.



El tetrapéptido unido a la resina se preparó de acuerdo

con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. La solución de trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**1b**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 5,22 minutos, y ESI-MS: m/z = 658,1 $(M+H)^+$.

La marca se realizó de acuerdo con el procedimiento general descripto con anterioridad. El producto marcado con ^{18}F ([^{18}F]-**2b**) se confirmó por co-inyección con la sustancia de referencia de flúor no radiactivo ^{19}F ([^{19}F]-**2b**) en la HPLC analítica Econsphere.

<u>Síntesis de 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida (sustancia de referencia de flúor 19F [^{19}F]-**2b**):</u>

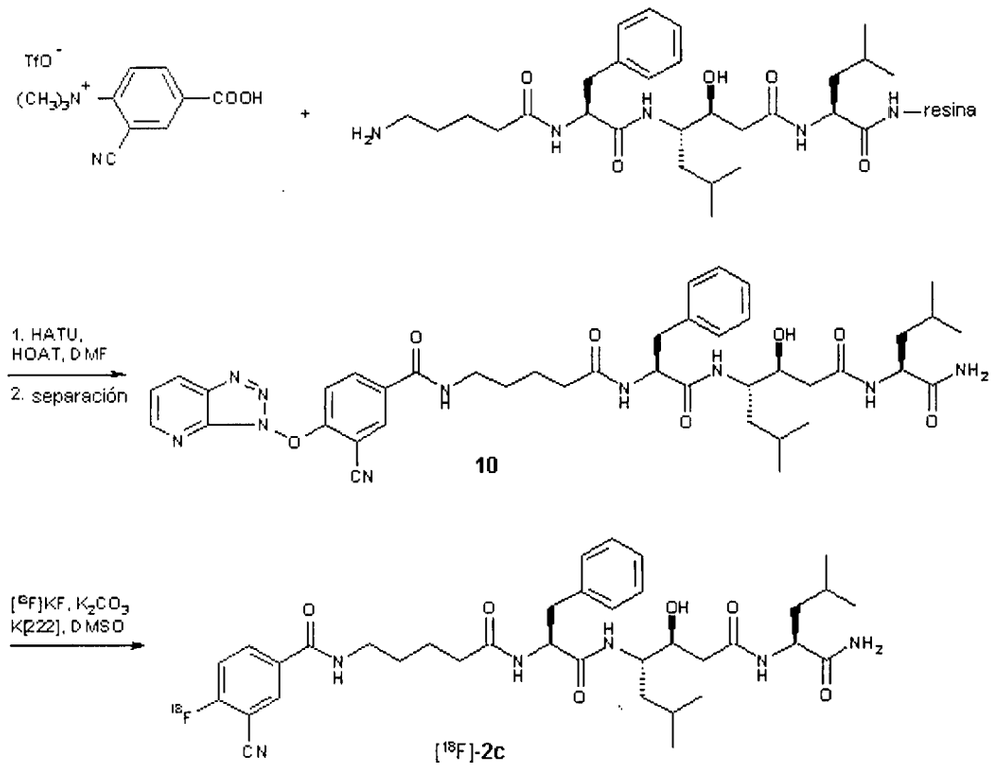
El tetrapéptido unido a la resina (resina de H-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicinil-Rink amida) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con

anterioridad. La solución de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado ([^{19}F]-**2b)** se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 4,45 minutos, y ESI-MS: *m/z* = 543,1 $(M+H)^+$.

Síntesis y marca de 3-ciano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida (**10**, Ejemplo 3, véase el esquema 3):

La 3-ciano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida se sintetizó a partir del tetrapéptido unido a la resina correspondiente y trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio, a lo que siguió el corte y la desprotección como se indicará más adelante. El péptido se sometió a una fluoración con [^{18}F]fluoruro de potasio en presencia de K_2CO_3 y

Kryptofix 2.2.2® en DMSO para obtener el péptido marcado con 18F.



El tetrapéptido unido a la resina se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. La solución de trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio (4 eq), HATU (4 eq), HOAT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×) y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El

péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-terbutilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**10**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 6,33 minutos, y ESI-MS: *m/z* = 797,4 $(M+H)^+$.

La marca se realizó de acuerdo con el procedimiento general descripto con anterioridad. El producto marcado con 18F ($[^{18}F]$-**2c**) se confirmó por co-inyección con la sustancia de referencia de flúor no radiactivo ^{19}F ($[^{19}F]$-**2c**) en la HPLC analítica Econsphere.

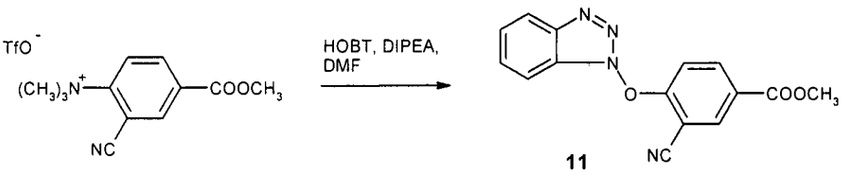
Síntesis de 3-ciano-4-fluoro-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida (sustancia de referencia de flúor ^{19}F $[^{19}F]$-**2c**):

El tetrapéptido unido a la resina (resina de H-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucinil-Rink amida) se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. La solución de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (4 eq), HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al tetrapéptido libre de amina unido a la resina y se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×) y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El

péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado ([^{19}F]-**2c**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 6,35 minutos, y ESI-MS: *m/z* = 681,1 $(M+H)^+$.

Síntesis de 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoic acid metil ester (**11**, Ejemplo 4, véase el esquema 4):

El metil éster de ácido 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoico se sintetizó a partir de trifluorometansulfonato de (2-ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amonio como se indica a continuación.



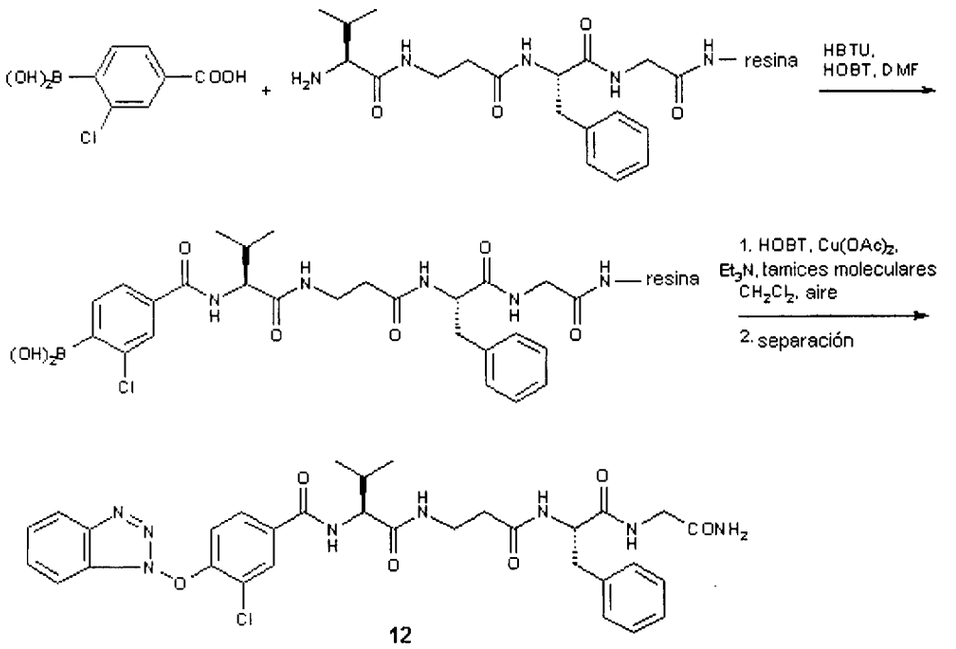
11

Se disolvió metil éster de ácido 3-ciano-4-(trimetilamonio)benzoico, HOBT y DIPEA en DMF, y se agitó por 8 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**11**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 8,62 minutos, y ESI-MS: *m/z* = 295,0 $(M+H)^+$.

Síntesis de 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida (**12**, ejemplo 5, véase el esquema 6):

La 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-

alanil-fenilalanil-glicina amida se sintetizó a partir del tetrapéptido unido a la resina correspondiente y ácido 2-cloro-4-carboxi-fenilborónico mediante el desplazamiento mediado por cobre de la porción de ácido borónico con HOBT, seguido por una separación como se indica a continuación.



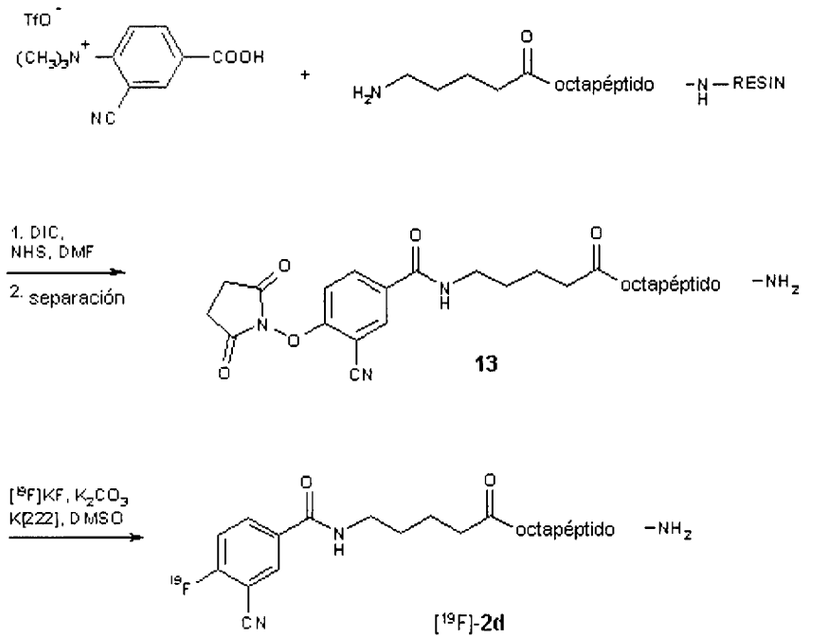
12

El tetrapéptido unido a la resina se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con anterioridad. El derivado de ácido borónico (4 eq) se disolvió en DMF junto con HBTU (4 eq), HOBT (4 eq) y DIPEA (4 eq). La solución se agitó con el tetrapéptido unido a la resina por 4 horas. Después, la resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×). La resina se agitó posteriormente con una solución de HOBT (4 eq), acetato de cobre (II) (6 eq) y trietilamina (8 eq) en CH_2Cl_2, y tamices moleculares de 4Å

por 48 horas a temperatura ambiente. Durante la reacción, la solución se expuso al aire. Después, la resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. La separación del producto de la resina se realizó con un tratamiento con TFA/agua (80: 20 v-%) por 2 horas. El producto se precipitó con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**12**) se analizó por RP-HPLC (5-95% de acetonitrilo/12 minutos): t_r = 5,79 minutos y ESI-MS: m/z = 663,2 $(M+H)^+$.

Síntesis de 5-[3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoilamino]-(5-aminopentanoil)-octapéptido amida (**13**, Ejemplo 6, véase el esquema 3):

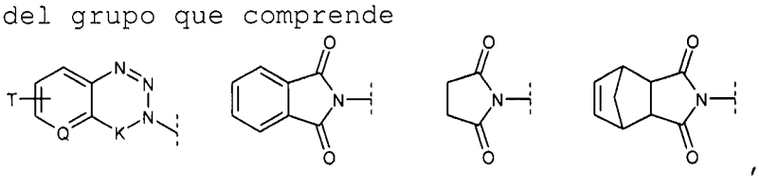
La 5-[3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoilamino]-(5-aminopentanoil)-octapéptido amida se sintetizó a partir del nonapéptido unido a la resina correspondiente y trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio, a lo que siguió el corte y la desprotección como se indicará más adelante. El péptido se sometió a una fluoración con [^{19}F]fluoruro de potasio en presencia de K_2CO_3 y Kryptofix 2.2.2® en DMSO para obtener el péptido marcado con ^{19}F.



El nonapéptido unido a la resina se preparó de acuerdo con los procedimientos generales descriptos con ánte-rioridad. La solución de trifluorometansulfonato de (4-carboxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amonio (4 eq), diisopropilcarbodiimida (DIC, 4 eq), N-hidroxisuccinimida (NHS, 4 eq) y DIPEA (4 eq) en DMF se le agregó al nonapéptido unido a la resina y se agitó por 12 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó con DMF (4×) y CH_2Cl_2 (4×), y se secó al vacío. El péptido se separó de la resina realizando un tratamiento con una mezcla de TFA, agua, fenol y triisopropilsilano (85:5:5:5 v-%). El péptido se precipitó posteriormente con éter de metil-ter-butilo, el solvente se eliminó por centrifugación, y el producto en bruto se purificó por RP-HPLC. El producto purificado (**13**) se confirmó por RP-HPLC y

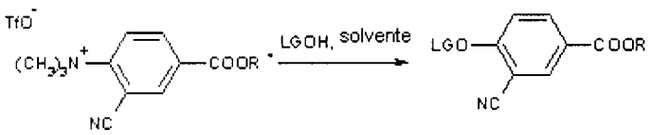
ESI-MS. El compuesto **13** puede someterse a una fluoración con [^{19}F]fluoruro de potasio de acuerdo con el método descripto con anterioridad. El producto fluorado [^{19}F]-**2d** pudo confirmarse mediante la HPLC-MS de la mezcla de reacción en bruto.

Para los siguientes procedimientos, el LG se seleccionó del grupo que comprende



donde T es H o Cl, Q es CH o N, K está ausente o es C=O, y tiene la fórmula química general I.

Procedimiento para desplazar el grupo trimetilamino con un grupo saliente tipo N-hidroxilo (LGOH):

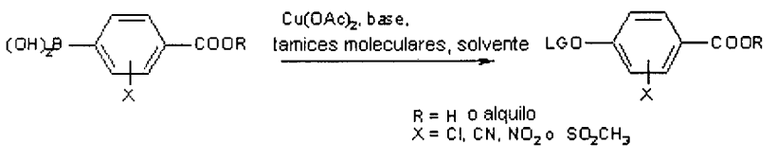


R = H o alquilo

El ácido 3-ciano-4-(trimetilammonio)benzoico, o un alquil éster de éste correspondiente, se disolvió en DMF, DMSO, acetonitrilo, DMPU o cualquier solvente apropiado para una reacción de sustitución nucleofílica aromática. A esta solución se le agregó el grupo saliente tipo N-hidroxilo de acuerdo con la definición anterior. Puede agregarse una base del tipo de una amina terciaria (trietilamina, DIPEA), carbonato de potasio o hidruro de sodio, o una base

comparable. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente, a temperatura elevada o bajo condiciones de microondas. El producto se obtuvo después de la remoción del solvente y la purificación del producto en bruto por cromatografía de fase inversa o fase normal.

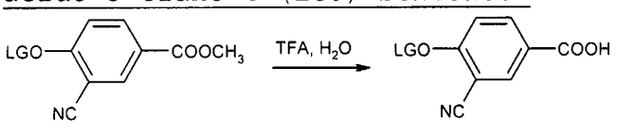
Procedimiento para desplazar un grupo de ácido borónico con un grupo saliente tipo N-hidroxilo (LGOH):



R = H o alquilo
X = Cl, CN, NO_2 o SO_2CH_3

El ácido 4-carboxifenilborónico sustituido, o un éster alquilcarboxílico de éster correspondiente, se disolvió en CH_2Cl_2, DMF, DMSO, acetonitrilo, DMPU o mezclas de éstos. A esta solución se le agregó un grupo saliente tipo N-hidroxilo de acuerdo con la definición anterior, una base de amina, tal como trietilamina, DIPEA o piridina, acetato de cobre (II) o una sal de cobre comparable, y tamices moleculares. Es posible agregar un líquido iónico (BMI o relacionado). Luego se agitó la solución a temperatura ambiente en presencia de aire u oxígeno. Como alternativa, la reacción puede efectuarse usando un agente oxidativo, tal como TEMPO, posiblemente a una temperatura elevada. El producto se obtuvo después de eliminar el solvente y purificar el producto en bruto por cromatografía de fase inversa o fase normal.

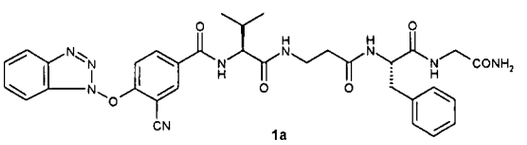
Procedimiento para la saponificación de alquil ésteres de ácido 3-ciano-4-(LGO)-benzoico:

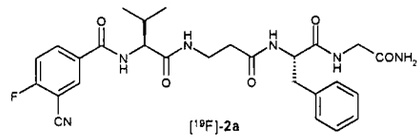
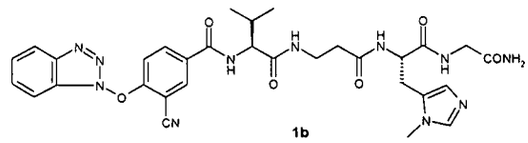
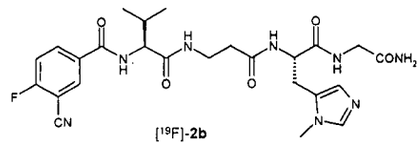
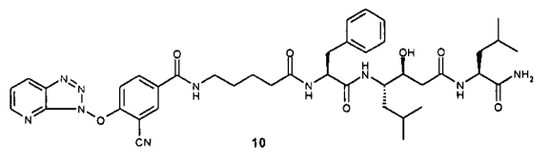
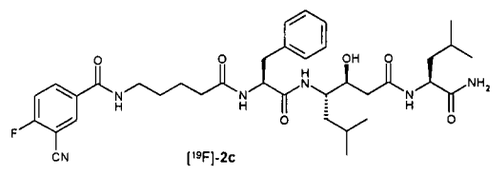
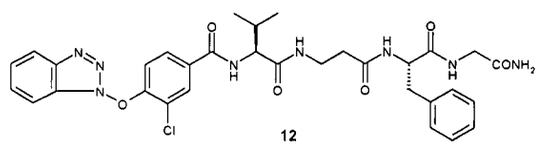


El alquil éster se trató con una mezcla de TFA y agua a temperatura ambiental o elevada. Después se eliminó el solvente y se purificó el ácido benzoico en bruto por cromatografía de fase inversa o fase normal. El derivado de ácido benzoico se unió a un péptido libre de amina unido a una resina usando una de las diversas condiciones de unión convencionales conocidas en la literatura.

Datos analíticos de los compuestos no radiactivos

Los compuestos se analizaron en una columna Purosher® C-18, 4 x 125 mm, con un tamaño de poro de 5 µm, 1 ml/minuto, solvente A: H_2O + 0,1% de TFA, solvente B: MeCN + 0,1% de TFA, gradiente: 5-95% de B en 12 minutos. Los productos se confirmaron por ESI-MS. La pureza se evaluó por UV (215 nm). En la siguiente tabla se resumen los tiempos de retención y las señales de ESI-MS observadas de los compuestos indicados.

Ejemplo preparativo	**Tiempo de retención**	**$[M+H]^+$**
 1a	6,72 minutos	654,2

 [^{19}F]-2a	6,03 minutos	539,1
 1b	5,22 minutos	658,1
 [^{19}F]-2b	4,45 minutos	543,1
 10	6,33 minutos	797,4
 [^{19}F]-2c	6,35 minutos	681,1
 12	5,79 minutos	663,2

Análisis de los compuestos fluorados con ^{18}F y comparación con la marca del precursor de trimetilamonio correspondiente

La identidad de los productos radiomarcados con ^{18}F se confirmó por coinyección con la sustancia de referencia de flúor no radiactivo ^{19}F en la HPLC analítica Econospher (véase el procedimiento general de radiomarca).

En la Fig. 1 se ilustra la radiotraza de la mezcla de reacción en bruto después de incubar el pre-

cursor **1a** y "F-18", de acuerdo con el procedimiento general descripto con anterioridad para la radiomarca, por 60 minutos.

En la Fig. 2 se ilustra la radiotraza de la mezcla de reacción en bruto después de incubar el precursor **13** y "F-18", de acuerdo con el procedimiento general descripto con anterioridad para la radiomarca, por 60 minutos, con fines comparativos.

En la Fig. 3 se ilustran las trazas radiactivas y de UV de la reacción acuerdo con la Fig. 1, coinyectadas con la sustancia de referencia de flúor ^{19}F [^{19}F]-**2a**.

En la Fig. 4 se ilustran las trazas radiactivas y de UV de la reacción acuerdo con la Fig. 2, coinyectadas con la sustancia de referencia de flúor ^{19}F [^{19}F]-**2a**.

Las Figuras 1 y 2 pueden superponerse para el cuadro F-18-2a. Lo mismo se observa para las Figuras 3 y 4.

Biodistribución del análogo de F-18-bombesina

Figura 6:

donde el análogo de bombesina es Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2

La radiomarca de este análogo de bombesina con F-18 se realizó con el método. El rendimiento radioquimico fue de

aproximadamente 27% (decaimiento corregido), para proporcionar 76 MBq en 50 µl etanol, con una pureza radioquimica de >99% por HPLC y una actividad específica de aproximadamente 480 GBq/mmol.

Se inyectaron ratones desnudos que presentaban cáncer de próstata humano PC-3 con 100 µl de péptido radiactivo disuelto en PBS que contenía 135 kBq por animal. Para el bloqueo se inyectaron 100 µg de péptido liberador de gastrina sin marcar. Una hora después de la inyección, se sacrificaron los animales y se disectaron los órganos para realizar el conteo en un contador gamma. Los valores se expresan como porcentaje de la dosis inyectada por gramo de peso del órgano.

	1 hora **% de ID/g**	**1 hora de bloqueo** **% de ID/g**
Tumor (% de ID/g)	1,00 ± 0,01	0,18 ± 0,03
Sangre (% de ID/g)	0,05 ± 0,01	0,12 ± 0,00
Músculo (% de ID/g)	0,02 ± 0,00	0,03 ± 0,02
Páncreas (% de ID/g)	0,34 ± 0,03	0,10 ± 0,02
Hígado (% de ID/g)	0,35 ± 0,13	0,39 ± 0,05
Riñones (% de ID/g)	0,24 ± 0,02	0,71 ± 0,12
Relaciones tumor/tejido		
T/sangre	21,03 ± 11,92	1,57 ± 0,22
T/músculo	59,99 ± 29,53	6,31 ± 3,27

Puede observarse que el análogo de bombesina marcado con ^{18}F se acumula en el tumor, y que el agente de direccionamiento, la bombasina marcada con ^{18}F, es específico, ya que los valores de bloqueo son bajos en el caso del tumor y permanecen sin cambios en otros tejidos.

Comparación de los análogos de bombesina marcados con ^{18}F

Protocolo como el descripto con anterioridad

Tabla 1

En la Tabla 1 se ilustra la biodistribución en ratones desnudos que presentan cáncer de próstata humano PC-3, que fueron inyectados con 100 µl de péptido radiactivo disuelto en PBS que contenía 135 kBq por animal.

Análogos de bombesina para PET: Comparación con 18F-colina (FCH) y 18F-FB-Lys-BN

En la Figura 5 se ilustra que la relación tumor - tejido del análogo de bombesina Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2 es 2,5 veces mayor que la relación tumor - tejido de 18F-colina (FCH) y 18F-FB-Lys-BN.

Síntesis de H-Y-E: La síntesis del péptido en fase sólida (SPPS) comprende la adición por pasos de residuos de aminoácidos a una cadena peptídica en crecimiento que está unida a un soporte insoluble o una matriz, tal como poliestireno. El residuo C-terminal del péptido primero se une a un soporte disponible comercialmente (p.ej., una resina de amida Rink), con su grupo amino protegido con un agente

protector de N, un grupo fluorenilmetoxicarbonilo (FMOC). El grupo protector de amino se elimina con un agente desprotector apropiado, tal como piperidina para FMOC, y el siguiente residuo de aminoácido (en su forma N-protegida) se agrega con agentes de unión tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), di-isopropil-ciclohexilcarbodiimida (DCCI), hidroxibenzotriazol (HOBt). Al formarse un enlace peptídico, los reactivos se lavan del soporte. Después de agregar el residuo final de (Y), el péptido unido al soporte sólido está listo para la unión de RG--L_1--B_1-OH.

Ha de interpretarse que los ejemplos y las realizaciones descriptas en la presente documentación solamente se proporcionan con fines ilustrativos, y que aquellos entrenados en la técnica podrán sugerir diversas modificaciones y cambios al tenerlos en cuenta, y también combinaciones de características descriptas en esta solicitud, donde dichas modificaciones y cambios han de quedar incluidos en el espíritu y el alcance de la invención descripta, y dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. A partir de la descripción precedente, aquél entrenado en la técnica podrá determinar fácilmente las características esenciales de esta invención, y sin apartarse de su espíritu y su alcance, podrá efectuar diversos cambios y modificaciones en la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Las descripciones

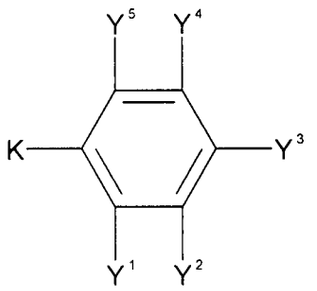
completas de todas las solicitudes, las patentes y las publicaciones citadas en la presente documentación se incorporan a modo de referencia en la presente.

220

Secuencia de peptidos	Afinidad de union (IC50)	Tumor % ID/g	Panc. % ID/g	Bloqueo	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	> 70%	21,03	59,99
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	1.9-2,7 nM	1,8	1,3	40-70%	6,82	12,75
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	1 nM	1,38	4,16	30-90%	5,65	13,84
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	0.3-1.8 nM	1,28	1,42	> 70%	4,56	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	2,57	16,77

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula química general **A**:



(A),

en el cual uno de **-Y¹**, **-Y²**, **-Y³**, **-Y⁴** e -Y^5 es un primer sustituyente (**-G**) que se selecciona del grupo que comprende -H, -f, -Cl, -Br, -I, -NO, -NO_2, -NR^4COCF_3, -$NR^4SO_2CF_3$, -$N(CF_3)_2$, -$NHCSNHR^4$, -$N(SO_2R^5)_2$, -$N(O)=NCONH_2$, -NR^4CN, -$NHCSR^5$, -N≡C, -$N=C(CF_3)_2$, -$N=NCF_3$, -N=NCN, -NR^4COR^4, -NR^4COOR^5, -OSO_2CF_3, -$OSO_2C_6H_5$, -$OCOR^5$, -ONO_2, -OSO_2R^5, -O-C=CH_2, -OCF_2CF_3, -$OCOCF_3$, -OCN, -OCF_3, -C≡N, -$C(NO_2)_3$, -$COOR^4$, -$CONR^4R^5$, -$C(S)NH_2$, -$CH=NOR^4$, -$CH_2SO_2R^4$, -$COCF_3$, -CF_3, -CF_2Cl-CBr_3, -$CClF_2$, -CCl_3, -CF_2CF_3, -C≡CR^4, -$CH=NSO_2CF_3$, -CH_2CF_3, -COR^5, -$CH=NOR^5$, -CH_2CONH_2, -$CSNHR^5$, -$CH=NNHCSNH_2$, -$CH=NNHCONHNH_2$, -C≡C-CF_3, -$CF=CFCF_3$, -CF_2-CF_2-CF_3, -$CR^4(CN)_2$, -$COCF_2CF_2CF_3$, -$C(CF_3)_3$, -$C(CN)_3$, -$CR^4=C(CN)_2$, -1-pirrilo, -$C(CN)=C(CN)_2$, -C-piridilo, -COC_6H_5, -$COOC_6H_5$, -$SOCF_3$, -SO_2CF_3, -SCF_3, -SO_2CN, -$SCOCF_3$, -SOR^5, -$S(OR^5)$, -SC≡CR^4, -SO_2R^5, -SSO_2R^5, -SR^5, -SSR^4, -$SO_2CF_2CF_3$, -SCF_2CF_3, -$S(CF_3)=NSO_2CF_3$, -$SO_2C_6H_5$, -$SO_2N(R^5)_2$, -$SO_2C(CF_3)_3$, -$SC(CF_3)_3$, -$SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, -$S(O)(=NH)CF_3$, -

$S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5{}_2$ y $-PO(OR^5)_2$, y grupos sustractores de electrones, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O);

al menos uno de $-\mathbf{Y}^1$, $-\mathbf{Y}^2$, $-\mathbf{Y}^3$, $-\mathbf{Y}^4$ e $-Y^5$ es un sustituyente adicional (**-Q**) que se selecciona independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ y $-SO_2R^5$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O),

donde $\mathbf{R}^4$ es hidrógeno o un C1-C6 alquilo lineal o ramificado,

$\mathbf{R}^5$ es hidrógeno o un C1-C6 alquilo lineal o ramificado,

donde además, uno de $-\mathbf{Y}^1$, $-\mathbf{Y}^2$, $-\mathbf{Y}^3$, $-\mathbf{Y}^4$ e $-Y^5$ es **-A-B-D-P**,

donde

-A-B-D- es un enlace o un separador,

P es un agente de direccionamiento, y

K es **LG**-O o **W**,

donde:

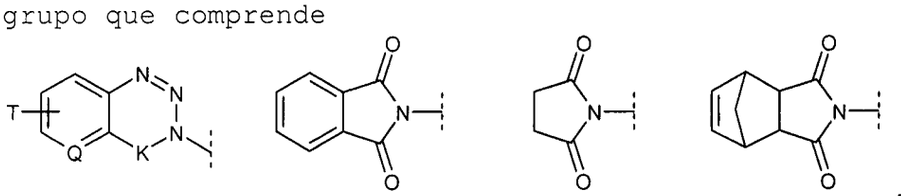
LG es un grupo saliente, que puede desplazarse con una reacción de sustitución nucleofílica aromática, y

W es un isótopo de flúor (F),

y también cualquier sal o ácido orgánico o inorgánico, hidrato, éster, amida, solvato y prodrogas de éste aceptable para el uso farmacéutico.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual **W** es un isótopo de flúor radiactivo o no radiactivo, más preferiblemente ^{18}F.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **LG-** se selecciona del grupo que comprende



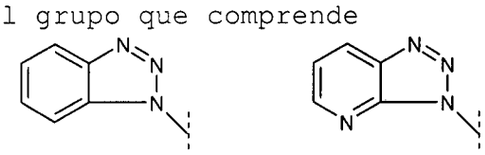
donde

T es H o Cl,

Q es CH o N,

K está ausente o es C=O.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **LG-** se selecciona del grupo que comprende



5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el primer sustituyente (**-G**) se selecciona del grupo que comprende -H,

-f, -Cl, -Br, $-NO_2$, $-OSO_2R^5$, $-OCF_3$, $-C\equiv N$, $-COOR^4$, $-CONR^4R^5$, $-COCF_3$, $-CF_2CF_3$, $-COR^5$, $-CF_3$, $-C\equiv CF_3$, $-CF_2-CF_2-CF_3$, $-COC_6H_5$, $-SO_2CF_3$, $-SCOCF_3$, $-SO_2R^5$, $-SO_2CF_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$ y $-PO(OR^5)_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual los sustituyentes adicionales (-**Q**) pueden seleccionarse independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -f, -Cl, -Br y $-NO_2$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual cualquiera de los primeros sustituyentes y los sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente del grupo que comprende -H, -CN, -f, -Cl, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COCH_3$ y $-SO_2CH_3$, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual cualquiera de los primeros sustituyentes y dichos sustituyentes adicionales se seleccionan independientemente del grupo que comprende -H, -CN y -Cl, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones precedentes, en el cual uno de $\mathbf{Y^1}$ e $\mathbf{Y^5}$ se selecciona del grupo que comprende CN y Cl, donde el sustituyente respectivo puede estar en posición orto, para o meta respecto del grupo K (LG-O).

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $\mathbf{R^4}$ es hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado, R^5 es hidrógeno o C1-C4 alquilo lineal o ramificado.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual

-A- se puede seleccionar del grupo que comprende un enlace, -CO-, $-SO_2-$, $-(CH_2)_d-CO-$, -SO-, $-C\equiv C-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-SO_2-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^{10}-$, -O-, $-(S)_p-$, $-C(=O)NR^{12}-$, $-NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, -C(=S)O-, C_1-C_6 cicloalquilo, alquenilo, heterocicloalquilo, arilo no sustituido y sustituido, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, alquiloxilo, ariloxilo, aralquiloxilo, $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, -NH-NH- y -NH-O-,

donde

d es un número entero entre 1 y 6,

m y n son independientemente cualquier número entero entre 0 y 5;

-E- es un enlace, -S-, -O- o $-NR^9-$,

donde R^9 es H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo,

p es cualquier número entero entre 1 y 3;

R^{10} y R^{12} son independientemente H, C_1-C_{10} alquilo, arilo, heteroarilo o aralquilo, y R^{13} es H, sustituido o no sustituido, C1-C6 alquilo lineal o ramificado, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo;

además:

-B- es -NH- o -NR'-,

donde R' es un grupo C1-C6 alquilo ramificado, cíclico o lineal.

y

-D- es $-(CH_2)_p-CO-$, donde p es un entero entre 1 y 10 o $-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, donde q es un entero entre 1 y 5,

o

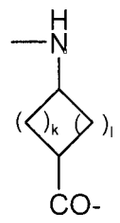
-B-D- combinados forman un enlace, un residuo de aminoácido, una secuencia de aminoácidos de entre dos (2) y veinte (20) residuos de aminoácidos, o un grupo distinto de un aminoácido.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **-A-** se selecciona del grupo que comprende -CO-, $-SO_2-$ y $-C\equiv C-CO-$.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **-A-** se selecciona del grupo que comprende -CO- y $-SO_2-$.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **B-D** es una secuencia de aminoácidos naturales o no naturales, o un grupo distinto de un aminoácido.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual **B-D** 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 cistéico, tioalquilcisteína (S-S-Alquil) o



donde k y l se seleccionan independientemente del rango entre 0 y 4.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en el cual **B-D** es

$NH-(CH_2)_p-CO-$, donde p es un número entero entre 1 y 10,

$-NH-(CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$, donde q es un número entero entre 1 y 5,

-NH-cicloalquil-CO-, donde el cicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 cicloalquilo, o

-NH-heterocicloalquil-$(CH_2)_v$-CO-, donde el heterocicloalquilo se selecciona entre C_5-C_8 heterocicloalquilo que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4

heteroáromos de oxígeno, nitrógeno o azufre, y v es un número entero entre 1 y 4,.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** es un péptido, un peptidomimético, un oligonucleótido o una molécula pequeña.

18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** es un péptido que comprende entre 4 y 100 aminoácidos.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** se selecciona del grupo que comprende bombesina, péptidos específicos del receptor de somatostatina, somatostatina, sus derivados y péptidos relacionados, neuropéptido Y, neuropéptido Y_1, sus derivados y péptidos relacionados, gastrina, péptido liberador de gastrina, sus derivados y péptidos relacionados, factor de crecimiento epidérmico (EGF de diversos orígenes), factor de crecimiento de insulina (IGF) e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, αIIb_3), agonistas y antagonistas de LHRH, factores de crecimiento transformantes, particularmente TGF-α; angiotensina; péptidos del receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) y sus análogos; neurotensina y sus análogos, hormona liberadora de tirotropina, péptido activador de adenilato ciclasa de pituitaria (PACAP) y péptidos relacionados con él, quimioquinas, sustratos y inhibidores de metalo-

proteinasas de matriz de superficie celular, prolactina y sus análogos, factor de necrosis tumoral, interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-4 o IL-6), interferones, péptido vasoactivo intestinal (VIP) y péptidos relacionados con él.

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** se selecciona del grupo que comprende bombesina, somatostatina, neuropéptido Y_1 y sus análogos.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** se selecciona del grupo que comprende análogos de bombesina que tienen una secuencia de fórmula III o IV:

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo A) III,

donde:

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

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

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = Gly, (N-Me)Gly

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

AA_7 = Sta, análogos e isómeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ-sustituidos

AA_8 = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla,

Met, Nle, iso-Bu-Gly

AA_1-AA_2-AA_3-AA_4-AA_5-AA_6-AA_7-AA_8-NT_1T_2 (tipo B) IV,

donde:

T_1 = T_2 =H o T_1 = H, T_2 = OH o T_1 = CH_3, T_2 = OH

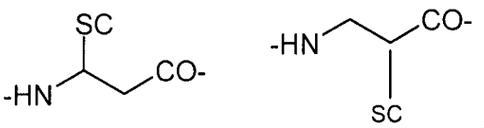
AA_1 = Gln, Asn o Phe(4-CO-NH_2)

AA_2 = Trp, D-Trp

AA_3 = Ala, Ser, Val

AA_4 = Val, Ser, Thr

AA_5 = βAla, β^2- y β^3-aminoácidos, como se indica más adelante



donde SC representa una cadena lateral hallada en los aminoácidos proteinogénicos y los homólogos de aminoácidos proteinogénicos,

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

AA_7 = Phe, Tha, Nal,

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

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** es - NR^7-péptido, o -$(CH_2)_n$-péptido, -O-$(CH_2)_n$-péptido o -S-$(CH_2)_n$-péptido, NR^7-molécula pequeña, o -$(CH_2)_n$-molécula pequeña, -O-$(CH_2)_n$-molécula pequeña o -S-$(CH_2)_n$-molécula pequeña, NR^7-oligonucleótido, o -$(CH_2)_n$-oligonucleótido, -O-$(CH_2)_n$-

oligonucleótido o -S-$(CH_2)_n$-oligonucleótido, donde n es un número entero entre 1 y 6.

23. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o C1-C6 alquilo no ramificado o ramificado.

24. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual $\mathbf{R^7}$ es hidrógeno o metilo.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** es una pequeña molécula que tiene una masa molecular de entre 200 y 800.

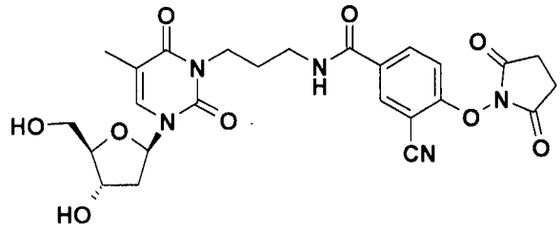
26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual **P** es un oligonucleótido.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, seleccionado entre

- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida,
- 3-ciano-4-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida,

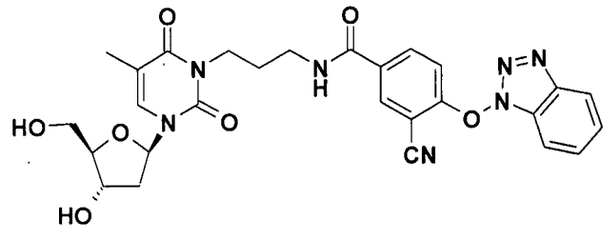
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-cloro-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- 4-(benzotriazol-1-iloxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- 3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 3-cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- Sta-Leu-NH_2,

3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-iloxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



o

3-ciano-4-(benzotriazol-1-iloxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



28. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, comprendiendo

- A-a-1: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-2: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-3: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-4: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-5: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-6: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- A-a-7: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- A-a-8: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-9: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-10: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-11: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-12: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-13: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-14: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a--15: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-16: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-17: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- A-a-18: 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH_2,
- A-a-19: 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-

Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- A-a-20: 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-21: 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- A-a-22: 4-[18]fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-23 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-24 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-25 4-[18]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-26 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-27 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa-NH_2,
- IIB-a-28 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-29 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-30 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-31 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-32 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-33 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-34 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-35 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-36 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-37 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-38 3,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-39 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-40 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-41 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-42 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-43 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- IIB-a-44 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-

Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- IIB-a-45 3,4-[18]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- IIB-a-46 3,4-[18]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-47 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-48 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-49 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-50 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- IIB-a-51 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,
- IIB-a-52 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- IIB-a-53 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-54 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-55 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,

- IIB-a-56 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- IIB-a-57 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- IIB-a-58 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-59 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- IIB-a-60 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- IIB-a-61 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-62 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-63 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-64 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,
- IIB-a-65 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-66 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-67 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-68 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-

Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,

- IIB-a-69 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- IIB-a-70 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- IIB-a-71 3,4-[18]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- IIB-a-72 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- IIB-a-73 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- IIB-a-74 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- IIB-a-75 4-[18]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2,
- 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-1: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a--2: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH_2,

- B-a-3: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-4: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-5: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-6: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-7: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-8: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-9: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-10: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-11: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-12: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-13: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-14: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-15: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-

Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- B-a-16: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Lys(Me)2-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-17: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-18: 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-19: 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-20: 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-21: 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-22: 4-[19]-fluoro-3-trifluorometil-benzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-23: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-24: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-25: 4-[19]-fluoro-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-26: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-27: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa-NH_2,

- B-a-28: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- B-a-29: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-30: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- B-a-31: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-32: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-33: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH_2,
- B-a-34: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH_2,
- B-a-35: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-36: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- B-a-37: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-38: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-39: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-40: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,

- B-a-41: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-42: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-43: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH_2,
- B-a-44: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-45: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Arg-ßAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- B-a-46: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-47: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-48: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-49: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-49: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-50: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2,
- B-a-51: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu-NH_2,

- B-a-52: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH_2,
- B-a-53: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH_2,
- B-a-54: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-55: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-56: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu-NH_2,
- B-a-57: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu-NH_2,
- B-a-58: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly-NH_2,
- B-a-59: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH_2,
- B-a-60: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH_2,
- B-a-61: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH_2,
- B-a-62: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH_2,
- B-a-63: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH_2,
- B-a-64: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-

ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH_2,

- B-a-65: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-66: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu-NH_2,
- B-a-67: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-68: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-69: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu-NH_2,
- B-a-70: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu-NH_2,
- B-a-71: 3,4-[19]-difluorobenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly-NH_2,
- B-a-72: 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH_2,
- B-a-73: 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH_2,
- B-a-74: 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH_2,
- B-a-75: 4-[19]-fluoro-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH_2.

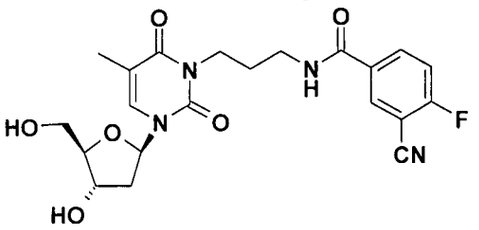
29. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, comprendiendo

- IIA-a-76: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- IIA-a-77: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIB-a-76: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-ε-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- IIB-a-77: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIA-a-78: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-79: 4-[18]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-78: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- IIA-a-79: 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH_2,
- 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH_2,
- 4-[19]fluoro-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH_2,
- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [^{19}F],
- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-

glicina amida [^{18}F],

- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [^{19}F],
- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [^{18}F],
- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida [^{19}F],
- 3-ciano-4-fluoro-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidroxi-6-metil)heptanoil-leucina amida [^{18}F],
- 3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida,
- 3-ciano-4-[19F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida,
- 3-ciano-4-[19F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida,
- 3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,
- 3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,

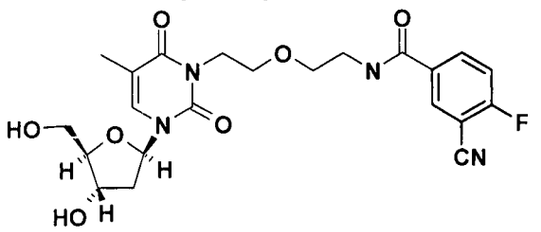
- 3-ciano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida,
- 3-ciano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida.



,

3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida,

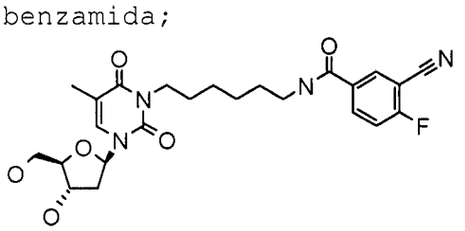
3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-propil)-benzamida;



,

3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida,

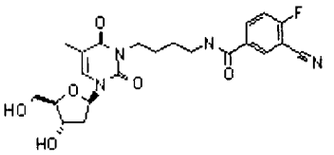
3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(2-[2-timidinil-etoxi]-etil)-benzamida;



,

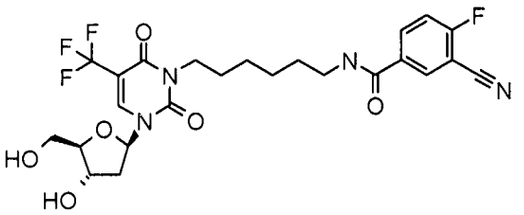
3-ciano-4-[F-19]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida,

3-ciano-4-[F-18]fluoro-N-(timidinil-hexil)-benzamida;



3-ciano-4-[19F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida,

3-ciano-4-[18F]fluoro-N-(timidinil-butil)benzamida;

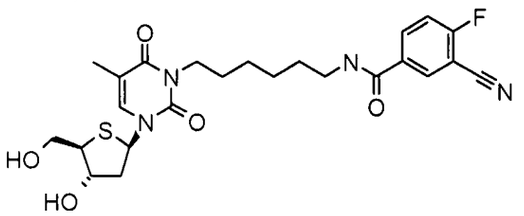


,

donde F es ^{18}F o ^{19}F,

3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,

3-ciano-4-fluoro-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida;



,

donde F es ^{18}F o ^{19}F,

3-ciano-4-fluoro[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;

3-ciano-4-fluoro[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidroxi-5-hidroximetil-tetrahidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;

3-CN,4-f-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-fA01010-Leu-NH2,

4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,

3-CF3,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2,

3-CN,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2,

3-CN,4-f-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2, donde F es ^{18}F o ^{19}F.

30. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-26, en el cual P se selecciona del grupo que comprende

Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH_2

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

Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2

Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2

Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2

Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2

Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa- NH_2

Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2

Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2

201

Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2

Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH_2

Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2

Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH_2

Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2

Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2

Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2

Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH_2

Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2

Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2

Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2

Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2

Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2

Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2

Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2

Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2

Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2

302

Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2

Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2

Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2

Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2

Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2

Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2

Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2

Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2

Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2

Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2

Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2

Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2

Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2

Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA-4-ácido amino-5-metilheptanoico-Leu- NH_2

Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA-4-ácido amino-5-metilheptanoico-Cpa- NH_2.

31. Un método para preparar un compuesto que tuene

la fórmula química general II, donde **K** = **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, que comprende marcar un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde **K** = **LG**-O, con un isótopo de flúor.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, que comprende el paso de unir un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde **K** = LG-O, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, con un isótopo de flúor, para formar un compuesto que tiene la fórmula química general II, donde **K** = **W**, o una sal, un hidrato o un solvato de éste aceptable para el uso farmacéutico.

33. Un método de acuerdo con las reivindicaciones 31 y 32, en el cual **W** es un isótopo de flúor, y más preferiblemente ^{18}F.

34. Una composición que comprende un compuesto que tiene la fórmula química general A, en la cual **K** = **LG**-O o **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, y un vehículo, un diluyente, un coadyuvante o un excipiente aceptable para el uso farmacéutico.

35. Un método para el diagnóstico por imágenes de enfermedades, que comprende introducir en un paciente una cantidad detectable de un compuesto marcado que tiene la fórmula química general A, donde **K** = **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o de una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de

éster aceptable para el uso farmacéutico.

36. Un método de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual **W** es ^{18}F.

37. Un conjunto de elementos que comprende un recipiente sellado que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto que tiene la fórmula química general A, donde **K** = **LG**-O, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico.

38. Un compuesto que tiene la fórmula química general A, en el cual **K** = **LG**-O o W, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico, para ser usado como medicamento.

39. Un compuesto que tiene la fórmula química general A, en el cual **K** = **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico, para ser usado como agente de diagnóstico por imágenes.

40. Un compuesto que tiene la fórmula química general A, en el cual **K** = **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o una sal, un hidrato, un éster,

una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico, para ser usado como agente de diagnóstico por imágenes para tomografía de emisión de positrones (PET).

41. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 38 a 40, en el cual **W** es un isótopo de flúor, y más preferiblemente ^{18}F.

42. El uso de un compuesto que tiene la fórmula química general A, en el cual **K** = **LG**-O o **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o de una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico, para fabricar un medicamento.

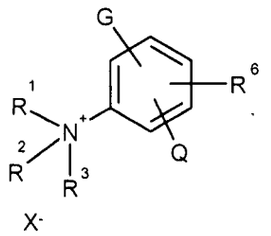
43. El uso de un compuesto que tiene la fórmula química general A, en el cual **K** = **LG**-O o **W**, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, o de una sal, un hidrato, un éster, una amida, un solvato y una prodroga de éster aceptable para el uso farmacéutico, para fabricar un agente de diagnóstico por imágenes.

44. El uso de acuerdo con la reivindicación 43, para fabricar un agente de diagnóstico por imágenes para el diagnóstico por imágenes de un tejido en un sitio blanco, usando el agente de diagnóstico por imágenes.

45. El uso de acuerdo con la reivindicación 44, en el cual el agente de diagnóstico por imágenes es un agente

de diagnóstico por imágenes para tomografía por emisión de positrones (PET).

46. Un compuesto que tiene la fórmula química general V:



V ,

en el cual $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^-, **-G** y **-Q**, tienen el mismo significado ilustrado con anterioridad para los compuestos que tiene la fórmula química general A, y

R^6 se selecciona del grupo que comprende $-S(O)_2-N(H)-CH_2-C(O)OH$, $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ y $C(O)OH$.

47. Un método para preparar un compuesto de fórmula A, en el cual **K** = LG-O, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un agente de direccionamiento.

48. El método de acuerdo con la reivindicación 47, donde el compuesto de fórmula A, en el cual **K** = LG-O, y el agente de direccionamiento se hacen reaccionar opcionalmente con un agente condensador.

49. Una secuencia peptídica seleccionada entre

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

- Seq ID 3Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 4Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 7Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 8Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 12Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 17Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 23Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 27Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-fA02010-Cpa- NH_2
- Seq ID 28Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 30Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH_2
- Seq ID 32Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 33Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH_2
- Seq ID 34Gln-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 36Gln-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 43Gln-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 49Gln-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 50Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-HIs-AHMHxA -Leu- NH_2
- Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH_2
- Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-DHis-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-Leu- NH_2
- Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-Leu- NH_2
- Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhLeu-tbuGly- NH_2
- Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH_2
- Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH_2
- Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH_2
- Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 63Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH_2
- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH_2
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-NMePhe-Leu- NH_2
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-ßAla-His-Phe-Leu- NH_2
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-DPhe-Leu- NH_2
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-ßAla-His-ßhIle-tbuGly- NH_2

- Seq ID 72Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH_2
- Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH_2
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH_2
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH_2
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH_2
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-fA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 91Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH_2
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA-4-ácido amino-5-metilheptanoico-Leu- NH_2
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am-5-MeHpA-4-ácido amino-5-metilheptanoico-Cpa- NH_2.

30

Figura 1

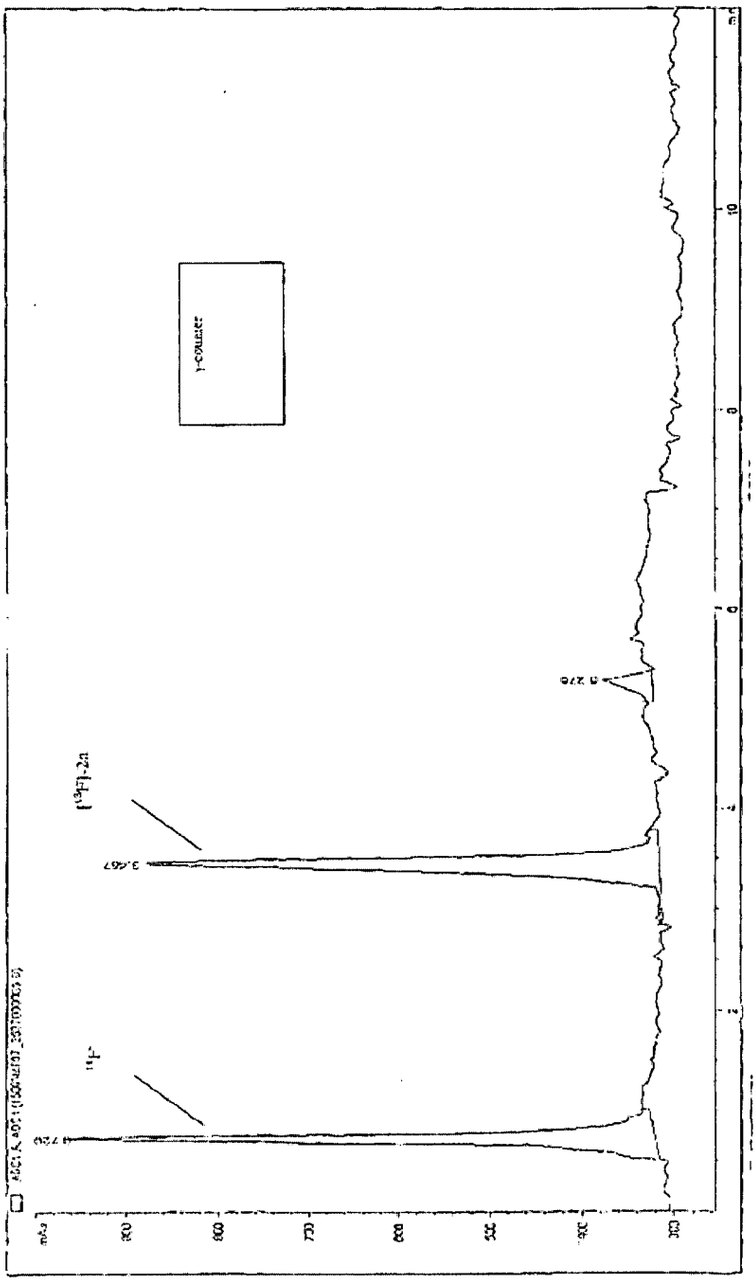


Figura 2

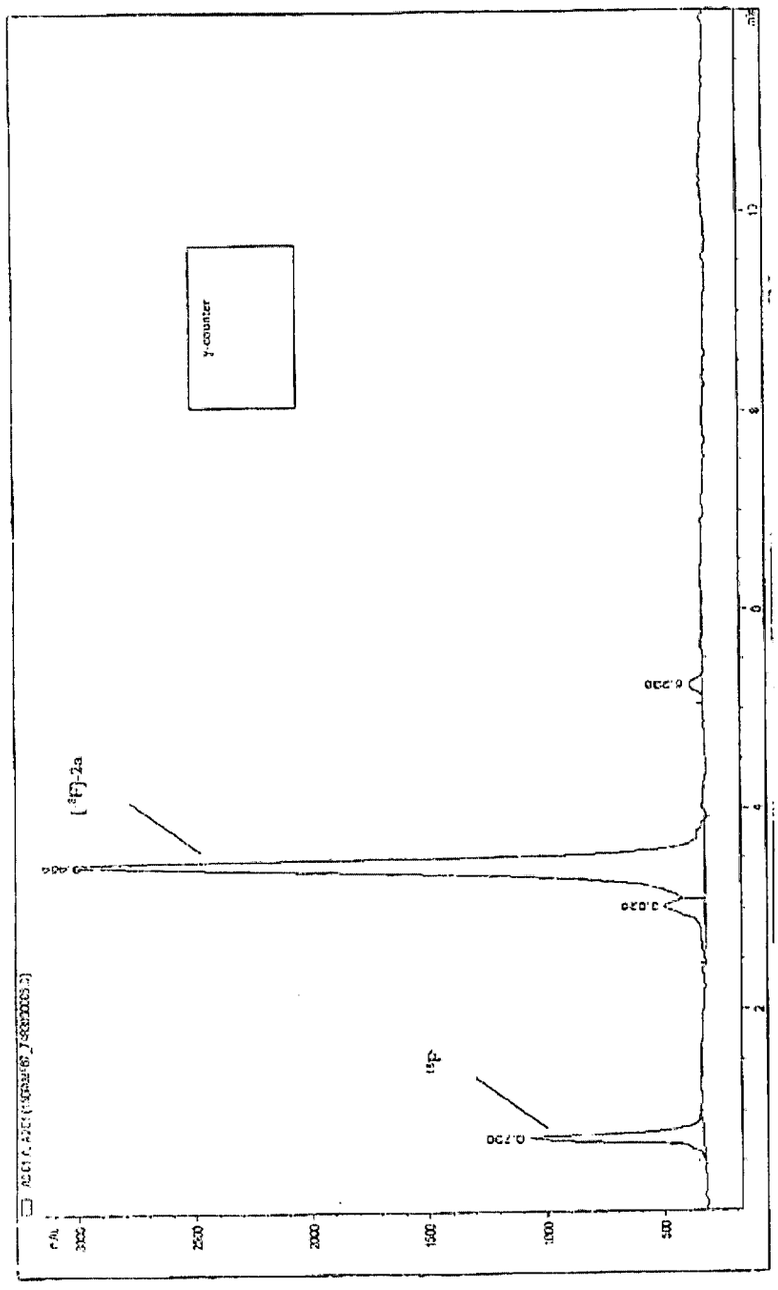


Figura 3

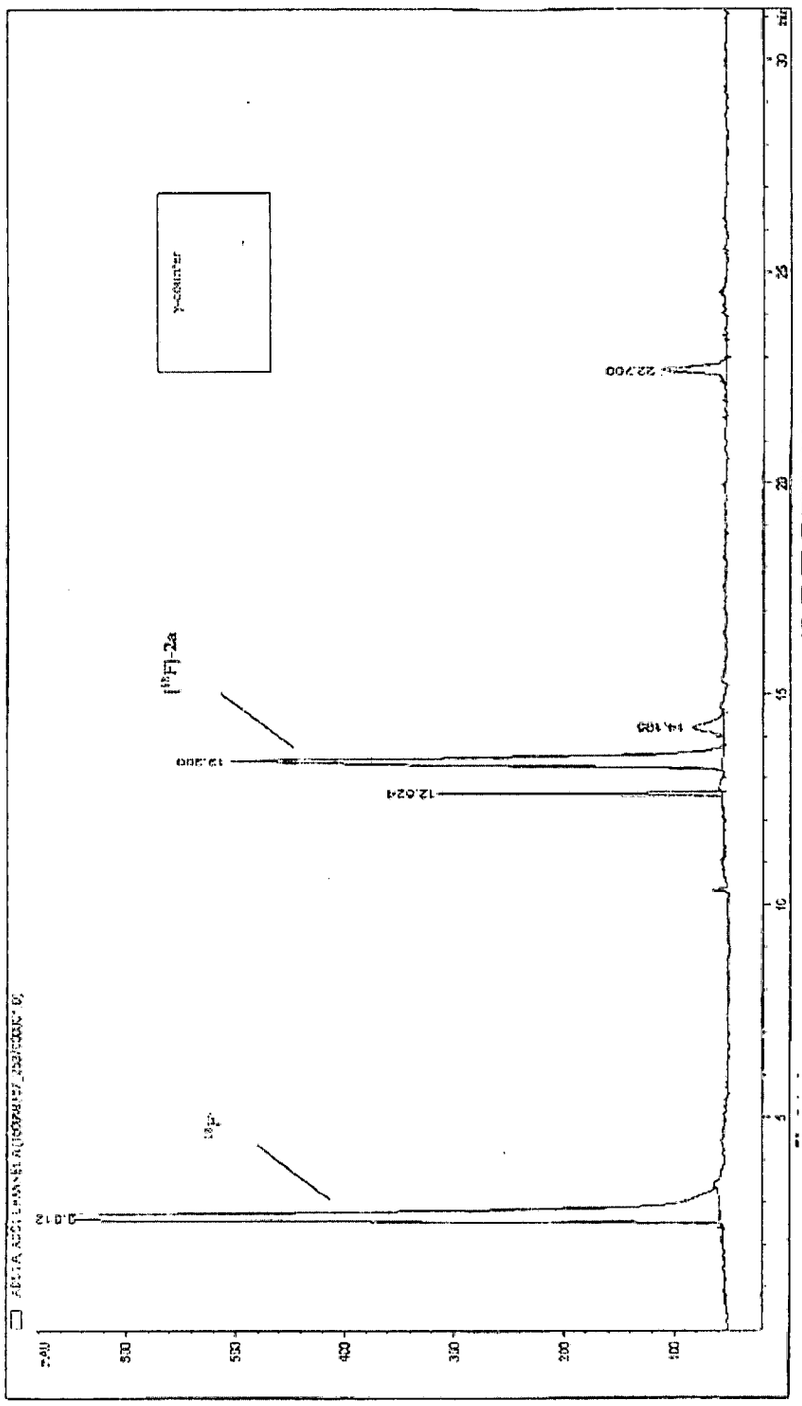

γ-Counter
[18F]-2a
22.700
14.185
13.300
12.624
3.012
18F-
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
5
10
15
20
25
30
min

Figura 4

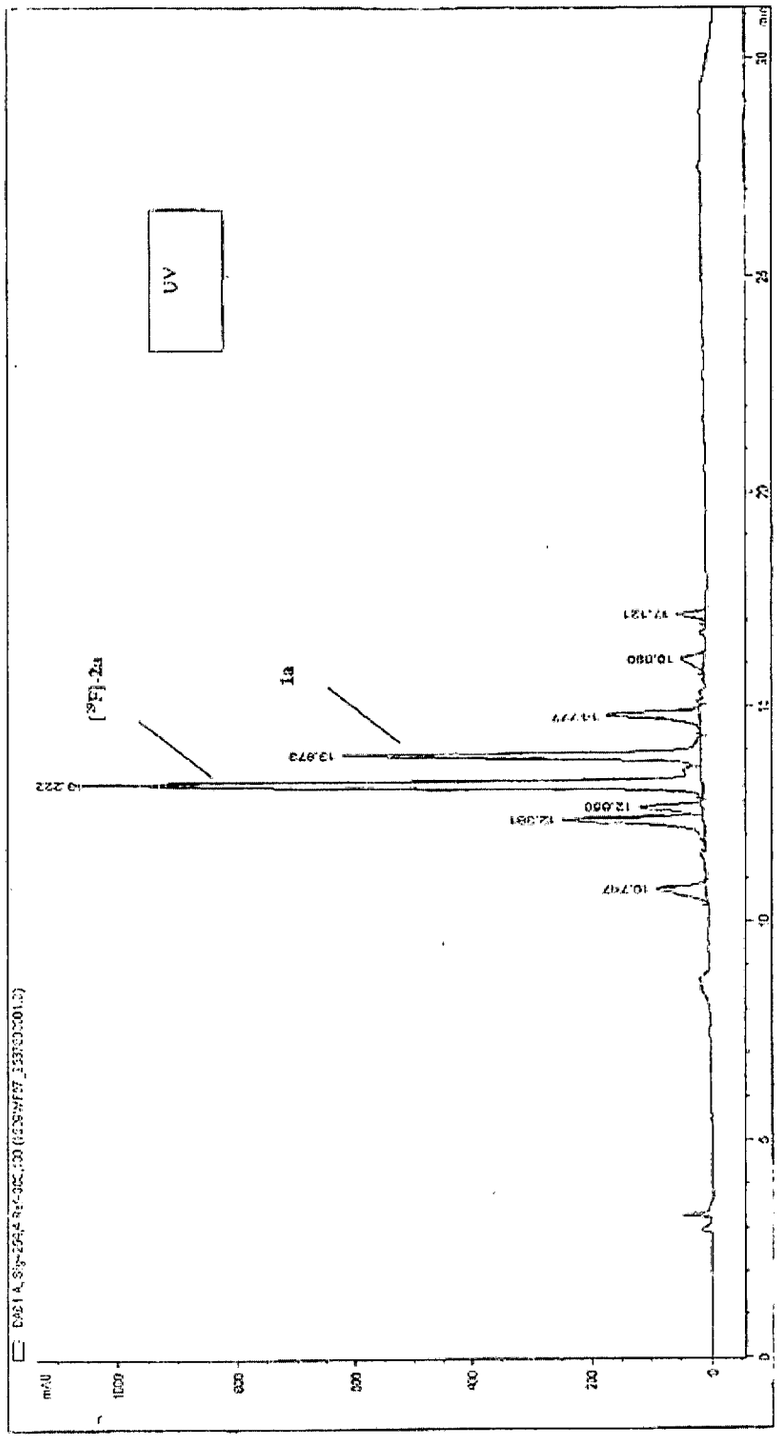

UV
[2a]-[1a]
1a
13.973
12.050
10.749
mAU
1000
800
600
400
200
0
min
30
25
20
15
10
5
0

Figura 5:

Análogos de bombesina para PET: Comparación con ^{18}F-colina (FCH)

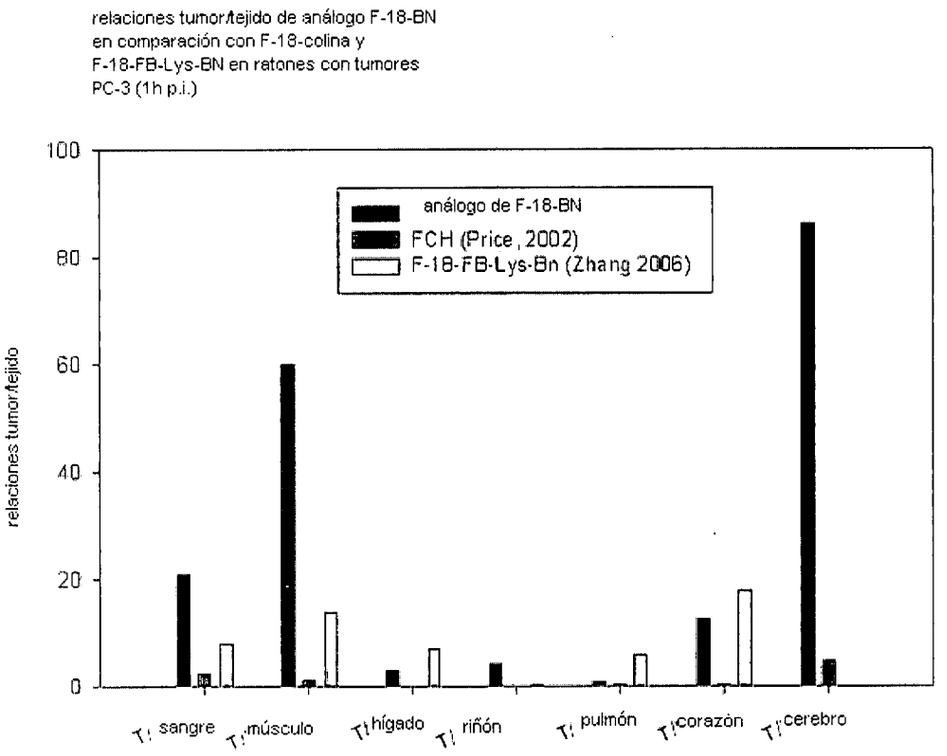
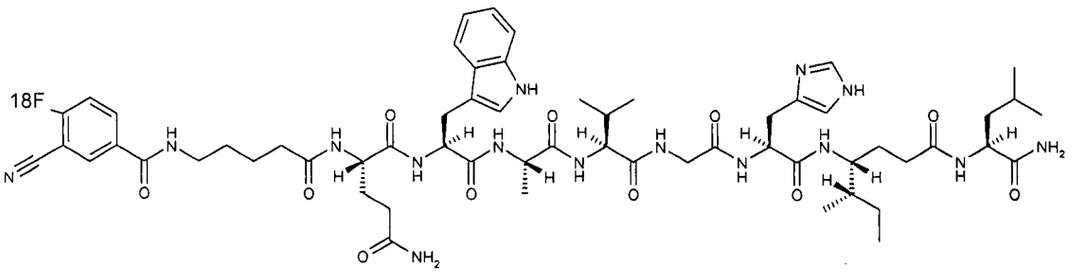


TABLA 1

Secuencia del péptido	Afinidad de unión (IC50)	Tumor % de ID/g	Panc. % de ID/g	Bloqueo	T/B	T/M
Ava-Gln-Trp-Ala-Val-)10-Leu-NH2	6-10 nM	1	0,34	>70%	**21,03**	59,99
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	1.9-2.7 nM	1,8	1,3	40-70%	**6,82**	12,75
3-CN,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	1 nM	1,38	4,16	30-90%	**5,65**	13,84
3-CF3,4-F-Benzoyl-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH2	0.3-1.8 nM	1,28	1,42	>70%	**4,56**	25,3
4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	**2,57**	16,77

Figura 6



RESUMEN:

La presente invención se refiere a compuestos de benceno sustituidos marcados radioactivamente para diagnóstico por imágenes. La presente invención provee métodos para preparar estos compuestos, en particular, para preparar nuevos compuestos que sirven como precursores para la marcación con ^{18}F, y el uso de estos compuestos marcados con ^{18}F para diagnóstico por imágenes. Fórmula (A), donde uno de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ es -A-B-D-P, donde -A-B-D es un enlace o un separador, P es un péptido, un peptidomimético, un oligonucleótido o una molécula pequeña. K es LG-O o W, donde LG- se selecciona del grupo que comprende la fórmula (B), en la cual T es H o Cl, Q es CH o N, K está ausente o es C=O, W es un isótpo radioactivo o no radioactivo de flúor, con mayor preferencia, ^{18}F.

P-88020

Listado de secuencias original

Versión en español

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> MÉTODOS DE MARCACIÓN CON FLÚOR RADIOACTIVO

<130> 53435AWO

<140>

<141>

<160> 11

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6) Seq ID 1: Gly (5) está N-metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 2: His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 3: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 4: His(6) está metilado y Sta entre His (6) y Leu(7);
Seq 8: His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 17: 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 32: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 49: His(6) está N-metilado + 3 methyls y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 50: His(6) está N-metilado y 4-Am,5-MeHpA entre His (6) y Leu(7);
Seq 51: Gly (5) está N-metilado y AHMHxA entre His (6) y Leu(7);
Seq 82: His(6) está metilado, y FA4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 90: His(6) está metilado, y 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 91: 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Leu(7);
Seq 101: His(6) está metilado, y 4-Am-5-MeHpA - ácido 4-amino-5-

metilheptanoico - entre His(6) y Leu(7);

<223>

<400> 1
Gln Trp Ala Val Gly His Leu
1 5
<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6) Seq 7: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado, Sta-Cpa después de His (6);
Seq 23: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 27: Gly (5) está N-metilado y FA02010-Cpa después de His (6);
Seq 34: Trp(2) es DTrp, 4-Am,5-MeHxA-Cpa después de His(6) ;
Seq 35: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado y Sta-cpa después de His (6);
Seq 49: His(6) está N-metilado + 3 methyls y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 72: Gly (5) está N-metilado y 4-Am,5-MeHpA-Cpa después de His (6);
Seq 73: Gly (5) está N-metilado y Sta-Cpa después de His (6);
Seq 102: Gly (5) está N-metilado, His(6) está metilado, y 4-Am-5MeHpA-ácido 4-amino-5-metilheptanoico -Cpa después de His(6);

<223>

<400> 2
Gln Trp Ala Val Gly His
1 5
<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 42: His(6) está metilado y Sta-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 3
Gln Trp Ala Val Gly Ala His Ala
1 5
<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 53: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilado, Cpa después de Phe(7);
Seq 59: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Tha después de Phe(7);
Seq 60: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Nle después de Phe(7);
Seq 64: Ala(5) es ßAla, His(6) está metilado, y Cpa después de Phe(7);

<223>

<400> 4
Gln Trp Ala Val Ala His Phe
1 5
<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 54: Ala(5) es ßAla, y His(6) está N-metilado;
Seq 55: Ala(5) es ßAla, y His(6) es DHis;
Seq 65: Ala(5) es ßAla, y Val(4) está N-metilado;
Seq 66: Ala(5) es ßAla, Phe(7) está N-metilado;
Seq 67: Trp(2) es DTrp, y Ala(5) es ßAla;
Seq 68: Ala(3) es DAla, y Ala(5) es ßAla;
Seq 69: Val(4) es DVal, y Ala(5) es ßAla;
Seq 70: Ala(5) es DAla, y Phe(7) es DPhe;

<223>

<400> 5
Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 56: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhLeu;
Seq 71:

<223>

<400> 6
Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5
<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 57: Ala(5) es ßAla, y ILe(7) es ßhIle;

<223>

<400> 7
Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5
<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 58: Ala(5) es ßAla, y Leu(7) es ßhleu , y Gly(8) es
tbuGly;

<223>

<400> 8
Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5
<210> 9

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8) Seq 61: Ala(5) es ßAla, His(6) está N-metilado, y Gly(8) es tbuGly

<223>

<400> 9
Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5
<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(8)Seq 71:Ala(5) es ßAla, Ile(7) es ßhIle, y Gly(8) es tbuGly;

<223>

<400> 10
Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5
<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(6)Seq 77: His(5) está metilado, Sta entre His(5) y Leu(6);

<223>

<400> 11
Gln Trp Ala Val His Leu
1 5
<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7)Seq 28: Gly (5) está N-metilado, 4-Am,5-MeHpA entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbuGly ;
Seq 30: Gly (5) está N-metilado, His(6) está 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;
Seq 43: His(6) está metilado,Sta entre His(6) y Gly(7), y Gly(7) es -tbuGly;

<223>

<400> 12
Gln Trp Ala Val Gly His Gly
1 5
<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_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) está N-metilado, Sta después de His(6), y Ala(7) es tbuAla;
Seq 75: Gly (5) está N-metilado, 4-Am,5-MeHpA después de His(6), y Ala(7) es tbuAla;

<223>

<400> 13
Gln Trp Ala Val Gly His Ala
1 5
<210> 14

<211> 6

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(6) SEQ 52: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilado, y Tha-Cpa después de His (6);

<223>

<400> 14
Gln Trp Ala Val Ala His
1 5
<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> mamífero

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(7) Seq 62: Ala(5) es ßAla, His (6) está N-metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;

Seq 63: Ala(5) es ßAla, His (6) está metilado, y Tha entre His (6) y Gly(7), Gly(7) es -tbuGly;

<223>

<400> 15
Gln Trp Ala Val Ala His Gly
1 5

P-88020

Listado de secuencias corregido

Versión en español

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> MÉTODOS DE MARCACIÓN CON FLÚOR RADIOACTIVO

<130> 53435AWO

<140> PCT/EP2007/007967

<141> 2007-09-07

<160> 103

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> STA

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> estatina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA-MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<400> 4

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 5
<400> 5

000

<210> 6
<400> 6

000

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA-MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 7

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 8

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 9
<400> 9

000

<210> 10
<400> 10

000

<210> 11
<400> 11

000

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 12

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 13
<400> 13

000

<210> 14
<400> 14

000

<210> 15
<400> 15

000

<210> 16
<400> 16

000

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-methiheptanoico

<400> 17

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 18
<400> 18

000

<210> 19
<400> 19

000

<210> 20
<400> 20

000

<210> 21
<400> 21

000

<210> 22
<400> 22

000

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 23

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 24
<400> 24

000

<210> 25

<400> 25

000

<210> 26
<400> 26

000

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido R-4-amino-5-metilheptanoico (FA02010)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 27

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> t-butilglicina

<400> 28

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 29
<400> 29

000

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> estatina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> t-butilglicina

<400> 30

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 31
<400> 31

000

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico (4-Am,5-MeHpA)

<400> 32

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> t-butilglicina

<400> 33

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 34

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 35

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbu alanina

<400> 36

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
1 5

<210> 37
<400> 37

000

<210> 38
<400> 38

000

<210> 39
<400> 39

000

<210> 40
<400> 40

000

<210> 41
<400> 41

000

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 42

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbu glicina

<400> 43

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 44
<400> 44

000

<210> 45
<400> 45

000

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 46

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 47
<400> 47

000

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 48

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 49

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 50

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> ácido (3R,4S)-4-amino-3-hidroxi-5-metilhexanoico

<400> 51

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> threo-á-hidroxiaspartato (THA)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 52

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Xaa
1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 53

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<400> 54

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(6)

<223> D-Histidine

<400> 55

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoleucina

<400> 56

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoisoleucina

<400> 57

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoleucina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbu-glicina

<400> 58

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> threo-á-hidroxiaspartato (THA)

<400> 59

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> norleucina (Nle)

<400> 60

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbuGlicina

<400> 61

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> threo-á-hidroxiaspartato (THA)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbu-glicina

<400> 62

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> threo-á-hydroxyaspartato (THA)

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbu-glicina

<400> 63

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
1 5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 64

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> METILACIÓN, Me-Val

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<400> 65

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> METILACIÓN fenilalanina

<400> 66

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta alanina

<400> 67

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (3)..(3)

<223> D-ala

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<400> 68

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (4)..(4)

<223> D-valina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<400> 69

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<400> 70

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoisoleucina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbuGly

<400> 71

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 72

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenlalanina (Cpa)

<400> 73

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbuAla

<400> 74

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
1 5

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> tbuAla

<400> 75

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
1 5

<210> 76
<400> 76

000

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<400> 77

Gln Trp Ala Val His Xaa Leu
1 5

<210> 78
<400> 78

000

<210> 79
<400> 79

000

<210> 80
<400> 80

000

<210> 81
<400> 81

000

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 82

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 83
<400> 83

000

<210> 84
<400> 84

000

<210> 85
<400> 85

000

<210> 86
<400> 86

000

<210> 87
<400> 87

000

<210> 88
<400> 88

000

<210> 89
<400> 89

000

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILACIÓN, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 90

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 91

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 92
<400> 92

000

<210> 93
<400> 93

000

<210> 94
<400> 94

000

<210> 95
<400> 95

000

<210> 96
<400> 96

000

<210> 97
<400> 97

000

<210> 98
<400> 98

000

<210> 99
<400> 99

000

<210> 100

<400> 100

000

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILACIÓN HISTIDINA

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 101
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (5)..(5)

<223> metilglicina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(6)

<223> metilhistidina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (8)..(8)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (9)..(9)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 102
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 103

<<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (6)..(6)

<223> metilhistidina

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (7)..(7)

<223> Ácido 4-amino-5-metilheptanoico

<400> 103
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu

SEQUENCE LISTING

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> RADIOFLUORINATION METHODS

<130> 53435AWO

<140> PCT/EP2007/007967

<141> 2007-09-07

<160> 103

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog ARTIFICIAL

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> STA

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog ARTIFFICIAL

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION ON HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> STAtine

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<400> 4

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 5
<400> 5

000

<210> 6
<400> 6

000

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 7

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 8

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 9
<400> 9

000

<210> 10
<400> 10

000

<210> 11
<400> 11

000

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 12

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 13
<400> 13

000

<210> 14
<400> 14

000

<210> 15
<400> 15

000

<210> 16
<400> 16

000

<210> 17

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog ARTIFICIAL

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 17

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 18
<400> 18

000

<210> 19
<400> 19

000

<210> 20
<400> 20

000

<210> 21
<400> 21

000

<210> 22
<400> 22

000

<210> 23

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog ARTIFICIAL

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 23

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 24
<400> 24

000

<210> 25
<400> 25

000

<210> 26
<400> 26

000

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> R-4-amino-5-methylhexanoic acid (FA02010)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 27

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> tbutyl glycine

<400> 28

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 29
<400> 29

000

<210> 30

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<223> Bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION HISTIDINE

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> tbutyl glycine

<400> 30

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 31
<400> 31

000

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid (4-Am,5-MeHpA)

<400> 32

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 33

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbutyl glycine

<400> 33

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylhexanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 34

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 35

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statin

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbu Alanine

<400> 36

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
1 5

<210> 37
<400> 37

000

<210> 38
<400> 38

000

<210> 39
<400> 39

000

<210> 40
<400> 40

000

<210> 41
<400> 41

000

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 42

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbu glycine

<400> 43

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 44
<400> 44

000

<210> 45
<400> 45

000

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 46

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 47
<400> 47

000

<210> 48

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 48

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 49

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 50

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 50

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> (3R,4S)-4-amino-3-hydroxy-5-methylhexanoic acid

<400> 51

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> threo-?-hydroxyaspartate (THA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 52

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Xaa
1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 53

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<400> 54

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> bate-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> D-Histidine

<400> 55

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoleucine

<400> 56

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Leu
1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoisoleucine

<400> 57

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Leu
1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoleucine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbu-glycine

<400> 58

Gln Trp Ala Val Ala His Leu Gly
1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> threo-?-hydroxyaspartate (THA)

<400> 59

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> norleucine (Nle)

<400> 60

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuGlycine

<400> 61

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> threo-?-hydroxyaspartate (THA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuglycine

<400> 62

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> threo-?-hydroxyaspartate (THA)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuglycine

<400> 63

Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
1 5

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 64

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
1 5

<210> 65

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> METHYLATION, Me-Val

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<400> 65

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> METHYLATION phenylalanine

<400> 66

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta alanine

<400> 67

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> D-ala

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<400> 68

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 69

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> D-valine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<400> 69

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> D-Phe

<400> 70

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> beta-homoisoleucine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuGly

<400> 71

Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
1 5

<210> 72

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 72

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 73

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 73

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuAla

<400> 74

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
1 5

<210> 75

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> tbuAla

<400> 75

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala

1 5

<210> 76
<400> 76

000

<210> 77

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> statine

<400> 77

Gln Trp Ala Val His Xaa Leu
1 5

<210> 78
<400> 78

000

<210> 79
<400> 79

000

<210> 80
<400> 80

000

<210> 81
<400> 81

000

<210> 82

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 82

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 83
<400> 83

000

<210> 84
<400> 84

000

<210> 85
<400> 85

000

<210> 86
<400> 86

000

<210> 87
<400> 87

000

<210> 88
<400> 88

000

<210> 89
<400> 89

000

<210> 90

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METHYLATION, MeGly

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 90

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 91

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 92
<400> 92

000

<210> 93
<400> 93

000

<210> 94
<400> 94

000

<210> 95
<400> 95

000

<210> 96
<400> 96

000

<210> 97
<400> 97

000

<210> 98
<400> 98

000

<210> 99
<400> 99

000

<210> 100

106

<400> 100

000

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METHYLATION histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 101
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa Leu
1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> methyl Glycine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> methyl histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> (S)-4-carboxamidophenylalanine (Cpa)

<400> 102
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 103

<<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>
<223> bombesin analog artificial

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> methyl histidine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> 4-amino-5-methylheptanoic acid

<400> 103
Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/007967

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. *A61K49/04* *A61K49/08* *A61K49/10* *A61K51/04* *C07D249/18*
C07D405/14 *C07D405/04* *C07D409/04* *A61K31/7072* *A61K38/08*
C07K7/06 *C07K1/13* *C07K5/023* *C07K5/02*

Según la clasificación internacional de patentes (IPC) o las clasificaciones nacional e IPC

B. ÁMBITOS INVESTIGADOS

Material mínimo investigado (Sistema de clasificación y símbolos de clasificación)

A61K *C07D* *C07K*

Publicaciones investigadas pero no pertenecientes al material mínimo investigado, en tanto pertenezcan al ámbito investigado

Banco electrónico de datos consultado durante la búsqueda internacional (nombre del banco de datos y expresiones de búsqueda eventualmente empleadas)

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

C. ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	*WO 2006/083424 A (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF COLUMBIA IN THE CITY OF NEW YORK [US])* *10 de agosto de 2006 (2006-08-10)* *ejemplos 4, 5; compuestos D, E* *reivindicaciones 22, 23, 33-35*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*WO 2006/074799 A (UNIVERSITÄTSKLINIKUM MUENSTER [DE])* *20 de julio de 2006 (2006.07.20)* *página 11, tabla 1, últimos compuestos* *página 12, tabla 2, últimos 2 compuestos* *página 20, esquema 6* *reivindicaciones 6, 9*	*1-26* *28-36* *38-45*

☒ Otras publicaciones están listadas en la continuación del campo C

☒ Ver familia de patentes en el anexo

* Categorías particulares indicadas en publicaciones

"A" publicación que define el estado general de la técnica pero no considerada como particularmente importante

"B" documento anterior pero publicado recién o después de la de la fecha de presentación internacional

"L" publicación adecuada para hacer aparecer como dudosa una reivindicación de prioridad, o mediante la cual debe ser considerada la fecha de divulgación de otra publicación mencionada en el informe de búsqueda o que es indicada por otra razón particular (como realizada)

"O" publicación que se refiere a una revelación oral, a una utilización, a una exposición o a otras disposiciones

"P" publicación realizada antes de la fecha de presentación internacional pero luego de la fecha de prioridad reivindicada

"T" publicaciones posteriores a las difundidas en la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no colisionan con la solicitud, sino que solo están indicadas para mayor entendimiento del principio fundamental de la invención o de la teoría sobre la cual se basa

"X" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada, solo como consecuencia de esta publicación, como novedosa o apoyarse en una actividad inventiva

"Y" publicación de particular importancia: la invención reivindicada no puede ser considerada como apoyada en una actividad inventiva cuando puede ser relacionada con una o varias otras publicaciones de esta categoría y tal relación es notoria para un especialista

"&" publicación que es miembro de la misma familia

Fecha de finalización de la búsqueda internacional	Fecha de envío del Informe de Búsqueda Internacional
27 de octubre de 2008	*07/11/2008*
Nombre y Código Postal de ISA European Patent Office – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040; Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario Apoderado *Cortés, José*

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2007/007967

C. (continuación) **ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría*	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	*WO 2006/038184 A (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL])* *13 de abril de 2006 (2006.04.13)* *reivindicaciones* *figuras 2-6*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*WO 2006/030291 A (AMESHAM HEALTH AS [NO]; GE HEALTHCARE LTD [GB]; SOLBAKKEN MAGNE [NO])* *23 de marzo de 2006 (2006.03.23)* *página 6; ejemplo 3; compuesto 4* *página 20; compuesto 5* *reivindicaciones 1, 7, 8, 12, 13*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*WO 2005/002293 A (UNIV VANDERBILT [US])* *6 de enero de 2005 (2005.01.03)* *ejemplo 8; compuestos 355-361* *ejemplo 9; compuestos 175, 160, 385, 390* *ejemplos 15-17* *tabla 1; compuesto 355* *tabla 2; compuesto 389* *tabla 3; compuesto 360* *reivindicaciones 31, 30, 56, 57, 65, 80, 81, 89, 92, 93* *figuras 11, 14, 16-19*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*JALILIAN: "One step, no carrier added, synthesis of a 18F-labelled benzediazeoine receptor lignd"* *JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS,* *vol. 43, 2000, pp. 545-555* *XP002437298* *página 547, compuestos 5, 6a, 6b*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*MÄDING:* *JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS,* *vol. 42, 1999, pp. 1012-1013* *XP002437298* *página 1013, figura 1, compuesto*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*HAUBNER: "Comparison of tumor uptake and biokinetics of 125-I 18F-labelled RGD-peptides"* *JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS,* *vol. 42, Nº 1, 1999, pp. 536-538* *XP008079956* *GB JOHN WILEY, CHICHESTER* *página 537, tabla 1, compuesto [18F]p5*	*1-26* *28-36* *38-45*

———////———

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/007967

C. (continuación) **ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	*hostetler: "Synthesis of 4-[18F]Fluorobenzoil octreotide and biodistribution in tumor bearing lewis rats"* *JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS,* *vol. s42, Nº 1, 1999, pp. S720-S722* *XP008079957* *GB JOHN WILEY, CHICHESTER* *esquema 1*	*1-26* *28-36* *38-45*
X	*WO 92/20363 A (BIOMEASURE INC [US])* *26 de noviembre de 1992 (1992.11.26)* *página 14, renglones 32-33,* *D-5F-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-leumethylester, f5-Phe = penta-fluoro-phenylalanine* *reivindicaciones 3, 15*	*1-25* *30-34* *38, 41, 42*
X	*HLAVACEK ET AL.: "Colecystokinin heptapeptide Analogues with multiple Modification in peptide chain"* *COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS; ENGLISH* *vol. 58, Nº 11, 1993, pp. 2761-2765,* *XP002501182* *página 2762, párrafo 3,* *N-hydrosuccinimide (HOSuc) esters of tyrosine containing peptides* *(SucO-Tyr-...)Is-Ih*	*1-27, 30,* *34, 37,* *38, 42-45*
X	*ABRAMOVICH ET AL.: "Intramolecular cyclization of aryloxenium ions. Carbon-oxygen-carbon and carbon-carbon bond formation. A novel ortho effect"* *JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY* *vol. 47, Nº 24, 1982, pp. 4817-4818,* *XP 002501274* *pp. 4817; compound 4* *1-(5-nitro-biphenil-2-yloxy)pyrrolidine-2,5dione* *CAS-RN. 83486-51-5*	*1, 3*
X	*EP 1 380 562 A (EISAI CO LTD [JP])* *14 de enero de 2004 (2004.01.14)* *página 278; ejemplo 590d*	*1, 3*

———////———

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional
PCT/EP 2007/007967

C. (continuación) ANTECEDENTES CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Denominación de la publicación, así como, de ser requerido, indicación de los pasajes relevantes	Referente a la reivindicación Nº
X	*POLYAKOV ET AAL.: "Imine exchange in O-aryl and O-alkyl oximes as a base reaction for acqeous dynamic combinational libraries. A kinetic and thermodynanic study" JOURNAL OF PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY ENGLISH vol. 12, Nº 5, 1999, pp. 357-363, XP00501275 pp. 362; columna derecha, último párrafo; intermediate: N-(4'-nitrophenyloxy)-5-norbernene-2,3-dicarboximide*	1, 3
X	*NAZARPACK-KANDLOUSY: "Regiochemical Tagging: A New Tool for Structural Characterization of Isomeric Components in Combinatorial Mixtures" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 122, Nº 14, 2000, pp. 3358-3365, XP002401276 ppñ. 3363; copuestos 9, 10, 11*	1, 3
X	*LA ET AL.: "Copper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Couplig with Arylboronic Acid and Arylstannane" SYNLES, 2000, pp. 674-676, XP002501277 pp. 675, compuesto 10*	1, 3
X	*ASHTON ET AL.: "The preparation of fluoroarenes by the catalytic decarboxylation of aryl fluoroformates" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY vol. 27, 1985, pp. 263-274 XP002401297 todo el documento*	1

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/007967

Campo II: Observaciones acerca de porque determinadas reivindicaciones no eran investigables (continuación del ítem 2 de la hoja 1)

Este Informe de Búsqueda Internacional no fue realizado con respecto a algunas reivindicaciones, según el artículo 17(2)(a), por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a objetos que no requieren ser investigados por este Organismo, a saber:

A pesar de que las reivindicaciones 35 y 36 están referidas a un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano/animal, la búsqueda se llevó a cabo y estuvo basada sobre los efectos alegados del compuesto/composición.
Regla 39.1(iv) Método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano / animal

2. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescriptos en una extensión que no permite llevar a cabo una búsqueda internacional, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nº:
porque son reivindicaciones dependientes y no están desarrolladas en acordanza con la segunda y la tercera frase de la regla 6.4(a).

Campo III: Observaciones por falta de uniformidad de la invención (continuación del ítem 3 de la hoja 1)

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, a saber:

ver hoja adicional

1. ☐ Como todas las tasas adicionales requeridas fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Como todas las reivindicaciones investigables pueden ser investigadas sin un esfuerzo que justifique una tasa adicional, este Organismo no solicita ningún pago o tasa adicional.

3. ☒ Como solo algunas de las tasas adicionales fueron abonadas en término por el solicitante, este Informe de Búsqueda Internacional cubre solo aquellas reivindicaciones para los cuales fueron abonadas las tasas, específicamente, las reivindicaciones Nº:

1-2 (parcialmente), 27-29, 30 (parcialmente), 31-33, 34 (parcialmente), 35, 36, 37 38 (parcialmente), 39-41, 42-45 (parcialmente)

4. ☐ Ninguna de las tasas adicionales requeridas fue abonada en término por el solicitante. En consecuencia, este Informe de Búsqueda Internacional está restringido a la invención mencionada inicialmente en las reivindicaciones; la misma está cubierta por las reivindicaciones Nº:

Observaciones sobre protestas

☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante y, cuando correspondía, el pago de la tasa de protesta

☐ Las tasas de búsqueda adicionales fueron acompañadas por la protesta del solicitante pero la tasa de protesta solicitada no fue pagada en el plazo especificado en la intimación

☒ El pago de las tasas de búsqueda adicionales no fue acompañado por ninguna protesta.

MÁS INFORMACIÓN CONTINUADA DE PCT/ISA/ *210*

Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1-26 (parcialmente), 28, 29, 30 (parcialmente), 31-33, 34 (parcialmente), 35, 36, 38 (parcialmente), 39-41, 42-45 (parcialmente)

   Compuestos en los cuales K es W y W es un isótopo del flúor

   ---

2. reivindicaciones: 1-26 (parcialmente), 27, 30 (parcialmente), 34 (parcialmente), 37, 38 (parcialmente), 42-45 (parcialmente)

   Compuestos en los cuales K es LG

   ---

3. reivindicaciones: 46-48

   Compuestos que responden a la fórmula V

   ---

4. reivindicaciones: 46-48 (todas completas)

   Compuestos y métodos que comprenden la fórmula V

   ---

5. reivindicación: 49

   secuencias de péptidos

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Detalle de publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Referencia Internacional

PCT/EP 2007/007967

Documentos de Patente citados en el Informe de Búsqueda	Fecha de la publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de la publicación
WO 2006083424 A	10-08-2006	NINGUNA	
WO 2006074799 A	20-07-2006	AU 2005324905 A1	20-07-2006
		CA 2594770 A1	20-07-2006
WO 2006038184 A	13-04-2006	CN 101023565 A	12-09-2007
		CN 101068577 A	07-11-2007
		WO 2006038185 A2	13-04-2006
		JP 2008525874 T	15-05-2008
		JP 2008515876 T	15-05-2008
		US 2008181847 A1	31-07-2008
		US 2008075661 A1	27-03-2008
WO 2006030291 A	23-03-2006	AT 404225 T	15-08-2008
		AU 2005283904 A1	23-03-2006
		BR PI0515175 A	08-07-2008
		CA 2578470 A1	23-03-2006
		CN 101151054 A	26-03-2008
		EP 1791571 A2	06-06-2007
		JP 2008516894 T	22-05-2008
		KR 20070053750 A	25-05-2007
		US 2008095701 A1	24-04-2008
WO 2005002293 A	06-01-2005	AU 2004253159 A1	06-01-2005
		CA 2530408 A1	06-01-2005
		EP 1638612 A2	29-03-2006
		JP 2007524630 T	30-08-2007
		US 2005002859 A1	06-01-2005
WO 9220363 A	26-11-1992	AT 149840 T	15-03-1997
		CA 2109206 A1	11-11-1992
		DE 69218200 D1	17-04-1997
		DE 69218200 T2	25-09-1997
		DK 588873 T3	15-09-1997
		EP 0588873 A1	30-03-1994
		ES 2101100 T3	01-07-1997
		GR 3023645 T3	29-08-1997
		HK 1006947 A1	26-03-1999
		IE 921508 A1	18-11-1992
		JP 3514754 B2	31-03-2004
		JP 6507633 T	01-09-1994
		JP 2004002331 A	08-01-2004
		US 6083915 A	04-07-2000
EP 1380562 A	14-01-2004	BR 0209027 A	24-05-2005
		CA 2442319 A1	19-12-2002
		CN 1503774 A	09-06-2004
		CZ 20032727 A3	14-01-2004
		HU 0303810 A2	01-03-2004
		WO 02100812 A1	19-12-2002
		JP 4131698 B2	13-08-2008
		MX PA03009565 A	12-02-2004
		NO 20034669 A	17-12-2003
		NZ 528655 A	23-12-2005
		NZ 539708 A	30-09-2005
		PL 367196 A1	21-02-2005
		RU 2316537 C2	10-02-2008
		US 2004102634 A1	27-05-2004

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
4 September 2008 (04.09.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/104203 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 49/04 (2006.01)	*C07D 409/04* (2006.01)
A61K 49/08 (2006.01)	*A61K 31/7072* (2006.01)
A61K 49/10 (2006.01)	*A61K 38/08* (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)	*C07K 7/06* (2006.01)
C07D 249/18 (2006.01)	*C07K 1/13* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	*C07K 5/023* (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	*C07K 5/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/007967

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07090035.2	1 March 2007 (01.03.2007)	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). **STELLFELD, Timo** [DE/DE]; Schlangenbader Strasse 84, 14197 Berlin (DE).

(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*

[Continued on next page]

(54) Title: RADIO FLUORIDATION METHODS

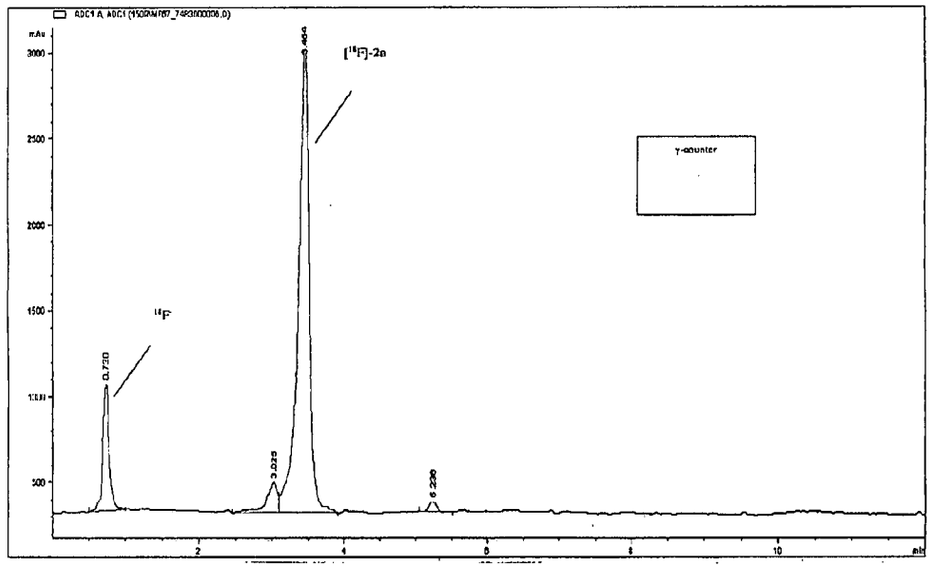


Figure 2:

(57) Abstract: The present invention relates to radiolabeled substitute benzene compounds for diagnostic imaging. The present invention provides methods for preparation of such compounds, in particular, preparation of novel compounds which serve as precursors for ^{18}F-labeling, and the use of thus ^{18}F-labeled compounds for diagnostic imaging.

WO 2008/104203 A2

— *with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007967

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K49/04 A61K49/08 A61K49/10 A61K51/04 C07D249/18
C07D405/14 C07D405/04 C07D409/04 A61K31/7072 A61K38/08
C07K7/06 C07K1/13 C07K5/023 C07K5/02

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 C07D C07K

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, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/083424 A (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSIRY IN THE CITY OF NEW YORK [US]) 10 August 2006 (2006-08-10) examples 4,5; compounds D,E claims 22,23,33-35	1-26, 28-36, 38-45
X	WO 2006/074799 A (UNIVERSITAETSKLINIKUM MUENSTER [DE]) 20 July 2006 (2006-07-20) page 11, table 1, last compounds page 12, table 2, last 2 compounds page 20, scheme 6 claims 6,9	1-26, 28-36, 38-45

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 October 2008	07/11/2008

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Cortés, José

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007967

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/038184 A (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]) 13 April 2006 (2006-04-13) claims figures 2-6	1-26, 28-36, 38-45
X	WO 2006/030291 A (AMERSHAM HEALTH AS [NO]; GE HEALTHCARE LTD [GB]; SOLBAKKEN MAGNE [NO];) 23 March 2006 (2006-03-23) page 16; example 3; compound 4 page 20; compound 5 claims 1,7,8,12,13	1-26, 28-36, 38-45
X	WO 2005/002293 A (UNIV VANDERBILT [US]) 6 January 2005 (2005-01-06) example 8; compounds 355,361 example 9; compounds 375, 360, 385, 390 examples 15-17 table 1; compound 355 table 2; compound 389 table 3; compound 360 claims 21,30,56,57,65;80,81,89,92,93 figures 11,14,16-19	1-26, 28-36, 38-45
X	JALILIAN: "One step, no carrier added, synthesis of a 18F-labelled benzodiazeoine receptor ligand" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 43, 2000, pages 545-555, XP002437298 page 547, compounds 5, 6a, 6b	1-26, 28-36, 38-45
X	MÄDING: JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 42, 1999, pages 1012-1013, XP002437299 page 1013, figure 1, compound	1-26, 28-36, 38-45
X	HAUBNER: "Comparison of tumor uptake and biokinetics of 125-I and 18F-labelled RGD-peptides" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 42, no. 1, 1999, pages S36-S38, XP008079956 GBJOHN WILEY, CHICHESTER page S37, table 1, compound [18F]P5	1-26, 28-36, 38-45

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007967

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HOSTETLER: "Synthesis of 4-[18F]Fluorobenzoyl octreotide and biodistribution in tumour-bearing lewis rats" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. s42, no. 1, 1999, pages S720-S722, XP008079957 GBJOHN WILEY, CHICHESTER scheme 1	1-26, 28-36, 38-45
X	WO 92/20363 A (BIOMEASURE INC [US]) 26 November 1992 (1992-11-26) page 14, lines 32-33, D-F5-Phe-Gln-Trp-Ala-Val-D-Ala-His-Leumethylester, F5-Phe = penta-fluoro-phenylalanine claims 3,15	1-25, 30-34, 38,41,42
X	HLAVACEK ET AL: "Cholecystokinin Heptapetide Analogues with multiple Modification in Peptide Chain" COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS; ENGLISH, vol. 58, no. 11, 1993, pages 2761-2765, XP002501182 page 2762, 3rd paragraph, N-hydroxysuccinimide (HOSuc) esters of tyrosine containing peptides (SucO-Tyr-...) Ia-Ih	1-27,30, 34,37, 38,42-45
X	ABRAMOVITCH ET AL: "Intramolecular cyclization of aryloxenium ions. Carbon-oxygen-carbon and carbon-carbon bond formation. A novel ortho effect" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 47, no. 24, 1982, pages 4817-4818, XP002501274 page 4817; compound 4 1-(5-Nitro-biphenyl-2-yloxy)pyrrolidine-2, 5-dione CAS-RN: 83486-51-5	1,3
X	EP 1 380 562 A (EISAI CO LTD [JP]) 14 January 2004 (2004-01-14) page 278; example 590d)	1,3

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/007967

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	POLYAKOV ET AL: "Imine exchange in O-aryl and O-alkyl oximes as a base reaction for aqueous dynamic combinatorial libraries. A kinetic and thermodynamic study" JOURNAL OF PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY; ENGLISH, vol. 12, no. 5, 1999, pages 357-363, XP002501275 page 362; right hand column, last paragraph; intermediate: N-(4'-nitrophenyloxy)-5-norbornene-2,3-dic arboximide	1,3
X	NAZARPACK-KANDLOUSY: "Regiochemical Tagging: A New Tool for Structural Characterization of Isomeric Components in Combinatorial Mixtures" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 122, no. 14, 2000, pages 3358-3366, XP002501276 page 3363; compounds 9,10,11	1,3
X	LAM ET AL: "Copper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Coupling with Arylboronic Acid and Arylstannane" SYNLES, 2000, pages 674-676, XP002501277 page 675; compound 10	1,3
X	ASHTON ET AT: "The preparation of fluoroarenes by the catalytic decarboxylation of aryl fluoroformates" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 27, 1985, pages 263-274, XP002501297 the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/007967

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

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

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

Although claims 35 and 36 are directed to a diagnostic method practised on the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

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

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

see additional sheet

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

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

3. [X] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

1-26 (partly), 27-29, 30 (partly), 31-33, 34 (partly), 35, 36, 37
38 (partly), 39-41, 42-45 (partly)

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

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-26 (partly), 28, 29, 30 (partly), 31-33, 34 (partly), 35, 36, 38 (partly), 39-41, 42-45 (partly)

   compounds wherein K is W and W is a fluorine isotop

   ---

2. claims: 1-26 (partly), 27, 30 (partly), 34 (partly), 37, 38 (partly), 42-45 (partly)

   compounds wherein K is LG

   ---

3. claims: 46-48

   compounds of formula V

   ---

4. claim: 49

   peptide sequences

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/007967

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006083424 A	10-08-2006	NONE	
WO 2006074799 A	20-07-2006	AU 2005324905 A1	20-07-2006
		CA 2594770 A1	20-07-2006
WO 2006038184 A	13-04-2006	CN 101035565 A	12-09-2007
		CN 101068577 A	07-11-2007
		WO 2006038185 A2	13-04-2006
		JP 2008515875 T	15-05-2008
		JP 2008515876 T	15-05-2008
		US 2008181847 A1	31-07-2008
		US 2008075661 A1	27-03-2008
WO 2006030291 A	23-03-2006	AT 404225 T	15-08-2008
		AU 2005283904 A1	23-03-2006
		BR PI0515175 A	08-07-2008
		CA 2578470 A1	23-03-2006
		CN 101151054 A	26-03-2008
		EP 1791571 A2	06-06-2007
		JP 2008516894 T	22-05-2008
		KR 20070053750 A	25-05-2007
		US 2008095701 A1	24-04-2008
WO 2005002293 A	06-01-2005	AU 2004253159 A1	06-01-2005
		CA 2530408 A1	06-01-2005
		EP 1638612 A2	29-03-2006
		JP 2007524630 T	30-08-2007
		US 2005002859 A1	06-01-2005
WO 9220363 A	26-11-1992	AT 149840 T	15-03-1997
		CA 2109206 A1	11-11-1992
		DE 69218200 D1	17-04-1997
		DE 69218200 T2	25-09-1997
		DK 588873 T3	15-09-1997
		EP 0588873 A1	30-03-1994
		ES 2101100 T3	01-07-1997
		GR 3023645 T3	29-08-1997
		HK 1006947 A1	26-03-1999
		IE 921508 A1	18-11-1992
		JP 3514754 B2	31-03-2004
		JP 6507633 T	01-09-1994
		JP 2004002331 A	08-01-2004
		US 6083915 A	04-07-2000
EP 1380562 A	14-01-2004	BR 0209027 A	24-05-2005
		CA 2442319 A1	19-12-2002
		CN 1503774 A	09-06-2004
		CZ 20032727 A3	14-01-2004
		HU 0303810 A2	01-03-2004
		WO 02100812 A1	19-12-2002
		JP 4131698 B2	13-08-2008
		MX PA03009565 A	12-02-2004
		NO 20034669 A	17-12-2003
		NZ 528655 A	23-12-2005
		NZ 539708 A	30-09-2005
		PL 367196 A1	21-02-2005
		RU 2316537 C2	10-02-2008
		US 2004102634 A1	27-05-2004

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCIÓN [✓] 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 [✓]
- Descripción de la invención [✓]
- 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

Fe

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-092675- -00000-0000
Fecha: 2009-09-01 17:02:16 Dep: 2020 NUEVE RELACIONE
Tra: 11 PATENTE(YII Eve: 378 FASE NACIONAL(I
Act: 411 PRESENTACION Folios: 424

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	9 92675
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007967
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11938

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 OCT. 2020
adpall

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 92675
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/007967
	Fecha inicio fase nacional	01/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11939

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 titulo 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 23 OCT. 2009
adpa11