



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0721424-3 A2



(22) Data de Depósito: 07/09/2007
(43) Data da Publicação: 25/03/2014
(RPI 2255)

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

(54) Título: MÉTODOS DE RADIOFLUORAÇÃO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 01/03/2007 EP 07 090035.2,
23/04/2007 EP 07 090079.0

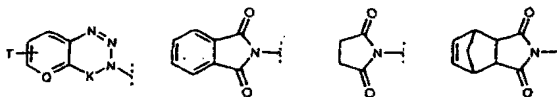
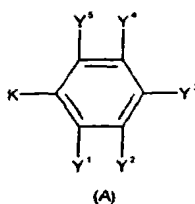
(73) Titular(es): Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

(72) Inventor(es): Ananth Srinivasan, Timo Stellfeld

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007007967 de
07/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/104203de
04/09/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODOS DE RADIOFLUORAÇÃO**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a novos compostos benzeno substituídos, que proveem acesso a compostos biologicamente ativos mar-
cados com halogênio, mais especificamente marcados com ^{18}F , e os respec-
tivos compostos marcados com halogênio, mais especificamente marcados
com ^{18}F , métodos de preparação de tais compostos marcados com halogê-
nio, mais especificamente ^{18}F , uma composição compreendendo tais com-
10 postos e seu uso para imagem de diagnóstico, um kit compreendendo um
frasco vedado contendo uma quantidade predeterminada de tais compostos
benzeno substituídos novos e tais compostos para uso como medicamento,
como agente de imagem de diagnóstico e mais especificamente como agen-
te de imagem para Tomografia de Emissão de Positron (PET).

15 Antecedentes

Nos últimos anos, varredura *in vivo* usando Tomografia de Emis-
são de Positron (PET) aumentou. PET é ambos uma ferramenta médica e de
pesquisa. Ela é usada principalmente em oncologia clínica para imagem
médica de tumores e a procura por metástase, e para diagnóstico clínico de
20 certas doenças do cérebro difusas, tal como aquelas que causam vários ti-
pos de demências. Radiomarcadores consistindo em radionuclídeo estavel-
mente ligado a uma biomolécula são usados para imagem *in vivo* de distúr-
bios.

Ao elaborar um traçador radiofarmacêutico eficaz para uso como
25 um agente de diagnóstico, é imperativo que o fármaco tenha propriedades
de direcionamento e farmacocinéticas *in vivo* apropriadas. Fritzberg e outros
(*J. Nucl. Med.*, 1992, 33:394) declara ainda que química de radionuclídeo e
ligações associadas enfatizam a necessidade de otimizar a ligação e marca-
ção de modificações químicas do carreador, diluente, excipiente ou adjuvan-
30 te biomolecular. Então o tipo de radionuclídeo, o tipo de biomolécula e o mé-
todo usado para ligar uns aos outros podem ter um efeito crucial sobre as
propriedades do radiotraçador.

Peptídeos são biomoléculas que desempenham um papel crucial em muitos processos fisiológicos incluindo ações como neurotransmissores, hormônios e antibióticos. Pesquisa mostrou a importância em tais campos como neurociência, imunologia, farmacologia e biologia celular. Alguns peptídeos podem agir como mensageiro químico. Eles se ligam a receptor na superfície de células-alvo e o efeito biológico do ligante é transmitido para o tecido-alvo.

Então a propriedade de ligação de receptor específico do ligante pode ser explorada ao marcar o ligante com um radionuclídeo. Teoricamente, a alta afinidade do ligante para o receptor facilita retenção do ligante radiomarcado em tecidos expressando receptor. No entanto, está ainda sob investigação quais peptídeos podem ser eficientemente marcados e sob quais condições a marcação deve acontecer. Sabe-se bem que especificidade de receptor de peptídeo ligante pode ser alterada durante reação química. Então um construto peptídico ótimo tem que ser determinado.

Tumores superexpressam vários tipos de receptor aos quais peptídeo liga-se especificamente. Boerman e outros (*Seminar in Nuclear Medicine*, 30(3) Julho, 2000; pp. 195-208) proveem uma lista não-exaustiva de peptídeos ligando-se a receptor envolvido em tumor, isto é, somatostatina, Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), Bombesina se ligando a receptor de peptídeo de liberação de gastrina (GRP), Gastrina, Colecistoquinina (CCK) e Calcitonina.

Os radionuclídeos usados em varredura PET são tipicamente isótopos com meias-vidas curtas tal como ^{11}C (~20 min), ^{13}N (~10 min), ^{15}O (~2 min) ^{68}Ga (~68 min) ou ^{18}F (~110 min). Devido as suas meias-vidas curtas, os radionuclídeos devem ser produzidos em um ciclotron que não está muito distante em tempo de aplicação do aparelho de varredura PET. Esses radionuclídeos são incorporados a compostos biologicamente ativos ou biomoléculas e têm a função de transportar o radionuclídeo para o corpo através do sítio direcionado, por exemplo, um tumor.

A ligação do radionuclídeo à biomolécula é feita através de vários métodos resultando na presença ou não de um ligante entre o radionu-

clídeo e a biomolécula. Então, vários ligantes são conhecidos. C.J. Smith e outros ("Radiochemical investigations of ^{177}Lu -DOTA-8-Aoc-BBN[7-14]NH₂: an in vitro/in vivo assessment of the targeting ability of this new radiopharmaceutical for PC-3 human prostate cancer cells." *Nucl. Med. Biol.* 30(2):101-9; 2003) descrevem bombesina radiomarcada em que o ligante é DOTA-X em que X é um ligante de carbono. No entanto, o radiomarcador ^{177}Lu (meia-vida 6,5 dias) não combina com a meia-vida biológica da bombesina nativa o que torna a ^{177}Lu -DOTA-X-bombesina um radiotraçador não-apropriado para imagem de tumor.

10 E. Garcia Garayoa e outros ("Chemical and biological characterization of new $\text{Re}(\text{CO})_3[^{99\text{m}}\text{Tc}](\text{CO})_3$ bombesin Analogues". *Nucl. Med. Biol.*; 17-28; 2007) descrevem um espaçador entre o radionuclídeo [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] e a bombesina em que o espaçador é $-\beta\text{-Ala-}\beta\text{-Ala-}$ e ácido 3,6-dioxa-8-amino-octanoico. E. Garcia Garayoa e outros concluem que o espaçador diferente
15 não tem um efeito significante sobre estabilidade ou sobre afinidade do receptor.

Ligantes listados acima foram especificamente elaborados para um tipo específico de radionuclídeo e determinam o tipo e condições químicas do método de radioligação.

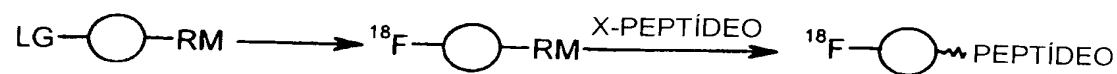
20 Mais recentemente, peptídeos foram conjugados a um quelante macrocíclico para marcação com ^{64}Cu , ^{86}Y e ^{68}Ga para aplicação de PET. No entanto, tais radionuclídeos interagem com o catabolismo *in vivo* resultando em efeitos fisiológicos indesejados e ligação de quelato.

Compostos marcados com ^{18}F estão ganhando importância devido à sua disponibilidade bem como devido ao desenvolvimento de métodos para marcação de biomoléculas. Foi mostrado que alguns compostos marcados com ^{18}F produzem imagens de alta qualidade. Ainda, o tempo de vida maior de ^{18}F permitiria tempos de imagem mais longos e permite a preparação de bateladas de radiotraçador para pacientes múltiplos e aplicação
25 do traçador para outras instalações, tornando a técnica mais amplamente disponível para investigações clínicas. Ainda, foi observado que o desenvolvimento de câmeras de PET e disponibilidade da instrumentação em muitos
30

centros de PET está aumentando. Então, é muito importante desenvolver novos traçadores marcados com ^{18}F .

5 A reação de fluoração de ^{18}F aromática nucleofílica é de grande importância para radiofarmacêuticos marcados com ^{18}F que são usados como agentes de imagem *in vivo* se direcionando-se a e visualizando doenças, por exemplo, tumores sólidos.

Vários métodos de radiofluoração foram publicados usando precursores ou material de partida diferente para obtenção de peptídeos marcados com ^{18}F . Devido ao tamanho menor de peptídeos, ambas as razões
10 de alvo-para-base maiores e liberação do sangue rápida podem frequentemente ser conseguidas com peptídeos radiomarcados. Então, isotópos de tomografia de emissão de positron de vida curta (PET) são candidatos potenciais para marcação de peptídeos. Dentre vários nuclídeos de emissão de positron, flúor-18 parece ser o melhor candidato para marcação de peptídeos bioativos em virtude de suas características físicas e nucleares favoráveis. A principal desvantagem de marcação de peptídeos com ^{18}F é a preparação trabalhosa e que consome tempo dos agentes de marcação de ^{18}F . Devido à natureza complexa de peptídeos e vários grupos funcionais associados com a estrutura primária, peptídeos marcados com ^{18}F não são preparados através de fluoração direta. Então, dificuldades associadas com a
20 preparação de peptídeo marcado com ^{18}F foram aliviadas com o emprego de grupos prostéticos conforme mostrado abaixo. Vários tais grupos prostéticos foram propostos na literatura, incluindo N-succinimidil-4-[^{18}F] fluorbenzoato, m-maleimido-N-(p-[^{18}F] fluorbenzil)-benzamida, N-(p-[^{18}F] fluorfenil) maleimida e 4-[^{18}F] fluorfenacilprometo. Quase todas as metodologias atualmente
25 usadas para a marcação de peptídeos e proteínas com ^{18}F utilizam ésteres ativos do sinton marcado com flúor.



C = alifático, aromático ou heteroaromático, alicíclico

$\text{}^{18}\text{F}-\text{C}-\text{RM}$ = GRUPO PROSTÉTICO

RM = porção reativa

LG = grupo de saída que pode ser substituído por ^{18}F

X = grupo funcional para reação com RM

Okarvi e outros ("Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals." *Eur. J. Nucl. Med.*, 2001, Jul.; 28(7):929-38)) apresentam uma revisão dos desenvolvimentos recentes em peptídeos biologicamente ativos marcados com ^{18}F usados em PET.

Xianzhong Zhang e outros ("18F-labeled bombesina analogs for targeting GRP receptor-expressing prostate cancer." *J. Nucl. Med.*, 47(3):492-501 (2006)) referem-se ao método de 2 etapas detalhado acima. [Lys3]Bombesin ([Lys3]BBN) e ácido aminocaproico-bombesina (7-14) (Aca-BBN(7-14)) foram marcados com ^{18}F através de acoplamento do grupo Lys3 amino e grupo amino Aca, respectivamente, com N-succinimidil-4- ^{18}F -fluorbenzoato (^{18}F -SFB) sob condição ligeiramente básica (pH 8,5). Infelizmente, o ^{18}F -FB-[Lys3]BBN obtido é metabolicamente relativamente instável tendo como resultado reduzir a extensão de uso do ^{18}F -FB-[Lys3]BBN para imagem de tumor confiável.

Thorsten Poethko e outros ("Two-step methodology for high-yield routine radiohalogenation of peptides: ^{18}F -labeled RGD and octreotide analogs." *J. Nucl. Med.*, 2004 Maio; 45(5):892-902) referem-se a um método de 2 etapas para marcação de análogos de RGD e octreotídeo. O método descreve as etapas de radiossíntese do aldeído ou cetona marcado com ^{18}F e a ligação quimiosseletiva do aldeído ou cetona marcado com ^{18}F ao peptídeo amino-óxi funcionalizado.

Thorsten Poethko e outros ("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) aplicam o método de 2 etapas para a síntese de análogos de Tyr(3)-octreotato (TOCA) carboidratado marcado com ^{18}F com farmacocinética otimizada adequados para imagem de receptor de somatostatina (sst) de rotina clínico.

A WO 2003/080544 A1 e a WO 2004/080492 A1 referem-se a métodos de radiofluoração de peptídeos bioativos para imagem por diagnós-

tico usando o método de 2 etapas mostrado acima.

O aspecto mais crucial no tratamento bem-sucedido de qualquer câncer é detecção precoce. Da mesma maneira, é crucial diagnosticar apropriadamente o tumor e metástase.

5 Aplicação de rotina de peptídeos marcados com ^{18}F para imagem de receptor in vivo quantitativa de tecidos expressando receptor e quantificação de estado do receptor usando PET é limitada pela falta de métodos de radiofluoração apropriados para síntese de grande escala de rotina de peptídeos marcados com ^{18}F . Há uma clara necessidade de método de ra-
10 diofluoração que possa ser conduzido rapidamente sem perda de afinidade de receptor pelo peptídeo e levando a uma imagem positiva (com ruído reduzido), em que o radiotraçador é estável e mostra propriedades de eliminação aumentadas.

15 As conversões de derivados de fenil-trimetilamônio *mono-* (principalmente para-) substituídos em derivados de [^{18}F]-fluorbenzeno substituídos que servem como radiofarmacêutico em si ou como grupo prostético para a marcação com ^{18}F de moléculas pequenas e grandes foram relatadas na literatura (Irie e outros, 1982, *Fluorine Chem.*, 27, (1985), 117-191; Haka e outros, 1989) (vide esquema 1).

20 Esquema 1



Existem apenas poucas publicações sobre reações de fluoração com ^{18}F aromáticas nucleofílicas de derivados aromáticos substituídos por trimetilamônio que contêm dois ou mais substituintes além da porção trimetilamônio:

25 Oya e outros trataram triflato de [2-cloro-5-(2-dimetilcarbamoil-fenilsulfanil)-4-nitro-fenil]-trimetilamônio com [^{18}F] fluoreto de potássio e obtiveram o composto marcado com ^{18}F desejado (*Journal of Medicinal Chemistry* (2002), 45(21), 4716-4723).

Li e outros relataram a reação de fluoração com ^{18}F de triflato de 4-(N,N,N-trimetilamonio)-3-ciano-3'-iodobenzofenono (*Bioconjugate Chemistry* (2003), 14(2), 287-294).

5 Enas e outros converteram triflato de (2,2-dimetil-1,3-dioxoindan-5-il)-trimetilamônio no composto marcado com ^{18}F desejado (*Journal of Fluorine Chemistry*, (1993), 63(3), 233-41).

Seimbille e outros e outros grupos marcaram triflato de (2-cloro-4-nitro-fenil)-trimetilamônio com sucesso com ^{18}F (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, (2005), 48, 11, 829-843).

10 Triflato de (2-benzilóxi-4-formil-fenil)-trimetilamônio foi marcado com sucesso com ^{18}F em temperatura alta (130° C) por Langer e outros (*Bioorg. Med. Chem.*, EN, 9, 3, 2001, 677 – 694).

Lang e outros radiomarcaram triflato de trimetil-(2-metil-4-pentametilfenil metoxicarbonil-fenil)-amônio através do uso de triflato de potássio [^{18}F] (*J. Med. Chem.*, 42, 9, 1999, 1576 – 1586).

15 Triflato de trimetil-(4-nitro-naftalen-1-il)-amônio foi marcado com ^{18}F por Amokhtari e outros (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, S42, 1, (1999), S622 - S623).

Lemaire e outros converteram triflato de (2-formil-5-metóxi-fenil)-trimetilamônio no produto marcado com ^{18}F desejado (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001, S857 - S859).

VanBrocklin e outros descreveram a marcação com ^{18}F de triflato de (2-bromo-4-nitro-fenil)-trimetilamônio (*J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 44, 2001, S880 - S882).

25 Cetir Centre Medic relatou com sucesso a marcação com ^{18}F de triflato de (5-cloro-8-hidróxi-quinolin-7-il)-trimetilamônio (EP 1 563 852 A1).

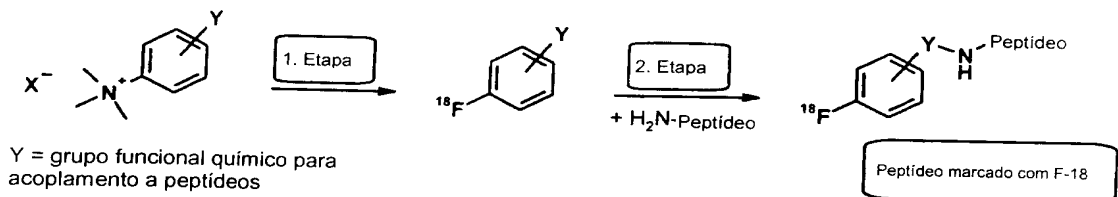
A maioria desses derivados aromáticos marcados com ^{18}F mencionados que contêm dois ou mais substituintes adicionais não pode ser acoplada a funcionalidades químicas tal como aminas, tióis, ácidos carboxílicos, fenóis ou outros grupos químicos de moléculas complexas tal como peptídeos sem transformações adicionais.

30 Marcações com ^{18}F de radiofarmacêuticos mais complexos tal

como peptídeos acontece em todas as publicações conhecidas em uma estratégia de duas etapas ou multietapa (vide esquema 2, visão geral: *Eur. J. Nucl. Med.* (2001), 28, 929-938).

5 Para esses tipos de marcação com ^{18}F também derivados de fenil-trimetilamônio monossustituídos são usados e reagem em uma primeira etapa com fluoreto de potássio [^{18}F] para obter derivados de [^{18}F]-fluorbenzeno substituídos. Esses compostos são então acoplados em uma segunda etapa a moléculas mais largas e mais complexas tal como peptídeos ou nucleotídeos (vide esquema 2).

10 Esquema 2



Especialmente 4- ^{18}F fluorbenzaldeído tem sido usado em muitos exemplos para marcação com F-18 de moléculas complexas (por exemplo, *Journal of Nuclear Medicine* (2004), 45(5), 892-902). Mas também N-succinimidil-8-[4'- ^{18}F]fluorbenzilamino]suberato (*Bioconjugate Chem.* (1991), 2, 44-49), brometo de 4-[^{18}F]fluorfenacila e 3-[^{18}F]flúor-5-nitrobenzimidato (*J. Nucl. Med.* (1987), 28, 462-470), m-maleimido-N-(p-[^{18}F]fluorbenzil)-benzamida (*J. Labelled Compd. Radiopharm.* (1989), 26, 287-289), N-{4-[4-[^{18}F]fluorbenzilideno(aminoóxi)-butil]-maleimida (*Bioconjugate Chem.* (2003), 14, 1253-1259), [^{18}F]N-(4-fluorbenzil)-2-bromoacetamida (*Bioconjugate Chem.* (2000), 11, 627-636) e [^{18}F]-3,5-difluorfenil azida (e 5 derivados) (*J. Org. Chem.* (1995), 60, 6680-6681) são exemplos conhecidos. Marcação com ^{18}F de peptídeos através de para-[^{18}F]-fluorbenzoato é também um método muito comum ou através de acoplamento do ácido correspondente com agentes de ativação adicionais (tal como 1,3-diciclo-exilcarbodi-imida/1-hidróxi-7-azabenzotriazol (DCC/HOAt) ou N-óxido de N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolil[4,5]-piridino-1-il-metileno]-N-metil-metanaminio hexafluorofosfato (HATU/DIPEA, *Eur. J. Nucl. Med. Mol.*

Imaging. (2002), 29, 754-759) ou através de N-succinimidil 4-[¹⁸F]fluorbenzoato isolado (*Nucl. Med. Biol.* (1996), 23, 365).

Conforme acima mostrado, o presente estado da técnica provê o grupo trimetilamônio e o grupo nitro como os únicos grupos de saída para dar compostos marcados com ¹⁸F para ambas a marcação indireta de peptídeos através de grupos prostéticos (referências acima), a marcação direta de peptídeos bem como para moléculas pequenas (vide EP 06090166) não publicada na data do depósito.

Referências adicionais:

10 WO2004/080492 A1, "Methods of radiofluorination of biologically active vectors" Publicado em 23 de setembro de 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.* 15 (2006) 33(2):173-83.

T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirgn, 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 octreotídeo analogs". *J. Nucl. Med.* 2004, maio, 45(5):892-902 e referências nele.

Zhang, X., Cai, W., Cao, F., Schreibman, E., Wu, Y., Wu, J.C., Xing, L., Chen, X. "18F-labelled bombesina 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 25 of structurally identical fluorine-18 and iodine isotopo labeling compounds for comparative imaging". *Bioconjug. Chem.*, (2003), 14(2):287-94.

Para vários desses compostos de imagem de diagnóstico seria prejudicial para sua atividade de direcionamento serem submetidos a condições de reação cruéis durante radiomacacção tal como, por exemplo, temperaturas altas que são geralmente usadas durante reação de fluoração de ¹⁸F aromática nucleofílica. É por isso que na técnica anterior, por exemplo, peptídeos são marcados através de uma abordagem de duas etapas conforme

acima descrito. Esta abordagem de duas etapas consome tempo e requer etapas de purificação múltiplas. Deslocamento dos grupos de saída de trimetilamônio e/ou nitro é realizado em temperaturas elevadas e então é desejável prover grupos de saída alternativos para realizar a incorporação de ^{18}F sob condições suaves compatíveis com estabilidade química e biológica do agente de direcionamento. Devido à meia-vida limitada do isótopo ^{18}F de cerca de apenas 11 minutos, há uma grande necessidade de compostos e métodos que permitam provisão do composto radiomarcado com ^{18}F com menos etapas necessárias.

O problema a ser resolvido pela presente invenção é a provisão de compostos e métodos que permitam radiomarcagem de compostos com halogênio, mais especificamente com ^{18}F , em uma abordagem de uma etapa.

Sumário da Invenção

Um primeiro aspecto da presente invenção refere-se a novos compostos benzeno substitutos tendo Fórmula A da química geral, em que $K = \text{LG-O}$ (Fórmula química geral I), e sais, hidratos, ésteres, amidas, solvatos e profármacos farmacologicamente aceitáveis os mesmos. Esses compostos são precursores para novos compostos benzeno substituídos de acordo com o segundo aspecto da presente invenção.

Um segundo aspecto da presente invenção refere-se a novos compostos benzeno substitutos tendo a fórmula A da química geral, em que $K = W$ (Fórmula química geral II), e a sais, hidratos, ésteres, amidas, solvatos e profármacos dos mesmos farmacologicamente aceitáveis.

Compostos tendo a fórmula química geral A, em que $K = \text{LG-O}$ (Fórmula química geral I), podem ser convertidos em compostos tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$ (Fórmula química geral II), por meio de uma marcação de uma etapa, com mais preferência reação de radiomarcagem com um isótopo de flúor, mais especificamente com ^{18}F .

Um terceiro aspecto da presente invenção refere-se a um método de uma etapa de marcação, com mais preferência radiomarcagem de compostos de radiofluoração tendo a fórmula química geral A, em que $K =$

LG-O, a fim de se chegar a compostos tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$.

Um quarto aspecto da presente invenção refere-se a composições, com mais preferência a composições de diagnóstico, compreendendo
5 um composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = LG-O$, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco farmacologicamente aceitáveis do mesmo e um carreador, diluente, excipientes ou adjuvante farmacologicamente aceitável. De acordo com este quarto aspecto a presente invenção refere-se ainda a composições, com mais preferência composições de diagnóstico,
10 nóstico, compreendendo um composto radiomarcado tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável e um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

Um quinto aspecto da presente invenção refere-se a um método
15 de imagem de doenças, o método compreendendo introdução em um paciente de uma quantidade detectável de um composto marcado tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo.

Um sexto aspecto da presente invenção refere-se a um kit para
20 preparação de uma preparação radiofarmacêutica, o dito kit compreendendo um frasco vedado contendo uma quantidade predeterminada do composto de fórmula A, em que $K = LG-O$, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo.

Um sétimo aspecto da presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = LG-O$ ou W , ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável para uso como medicamento e, se $K = W$, para uso como um agente de imagem de diagnóstico e mais especificamente para uso como agente de imagem para PET.
25

Um oitavo aspecto da presente invenção refere-se a um uso de
30 um composto tendo Fórmula química geral A, em que $K = LG-O$ ou W , ou de um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo farmacologicamente

camente aceitável, para a fabricação de um medicamento, mais especificamente para a fabricação de um agente de imagem de diagnóstico e mais especificamente para a produção de um agente de imagem de diagnóstico para imagem de tecido em um sítio alvo usando o agente de imagem.

- 5 Aspectos adicionais da presente invenção referem-se a métodos e intermediários úteis para sintetização de compostos de imagem de tumor de fórmula A, em que K = LG-O ou W, conforme aqui descrito.

Descrição Detalhada da Invenção

10 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "alquila", sozinho ou como parte de outro grupo, refere-se a um grupo alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada com 1 a 20 átomos de carbono tal como, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, heptila, hexila, de-
15 cila. Grupos alquila podem ser também substituídos, tal como por átomos de halogênio, grupos hidroxila, grupos C₁-C₄ alcóxi ou grupos C₆-C₁₂ arila (que, internos, podem ser substituídos também, tal como por 1 a 3 átomos de halogênio). Com mais preferência alquila é C₁-C₁₀ alquila, C₁-C₆ alquila ou C₁-C₄ alquila.

20 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "cicloalquila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se à cadeia mono- ou bicíclica de grupo alquila com 3 a 20 átomos de carbono tal como, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila ou cicloeptila. Com mais preferência cicloalquila é C₃-C₁₀ cicloalquila ou C₅-C₈ cicloalquila, com mais preferência C₆ cicloalquila.

25 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "heterocicloalquila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos tendo 3 a 20 átomos no anel mono ou bi de uma cicloalquila; e contendo átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Com mais preferência, heterocicloalquila
30 é C₃-C₁₀ heterocicloalquila, C₅-C₈ heterocicloalquila ou C₅-C₁₄ heterocicloalquila, com mais preferência C₆ heterocicloalquila.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e

nas reivindicações, o termo "aralquila" refere-se a radicais arila substituídos com arila tal como benzila, difenilmetila, trifenilmetila, feniletila, fenilbutila e difeniletila.

5 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "arilóxi" refere-se a grupos arila tendo um oxigênio através do qual o radical é ligado a um núcleo, cujos exemplos são fenóxi.

10 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, os termos "alquenila" e "alquinila" são similarmente definidos como para alquila, mas contêm pelo menos uma ligação dupla ou tripla carbono-carbono, respectivamente. Com mais preferência, C₂-C₆ alquenila e C₂-C₆ alquinila.

15 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "alquila não-ramificada ou ramificada inferior" deve ter o significado que segue: um radical monovalente ou divalente de cadeia reta ou ramificada, substituído ou não-substituído, consistindo substancialmente em carbono e hidrogênio, não contendo nenhuma insaturação e tendo de a partir de um a oito átomos de carbono, por exemplo, mas não limitado a metila, etila, n-propila, n-pentila, 1,1-dimetiletela (t-butila), n-heptila
20 e similares.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "aralquenila" refere-se à estrutura aromática (arila) acoplada à alquenila conforme acima definido.

25 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, os termos "alcóxi (ou alquilóxi), arilóxi e aralquenilóxi" referem-se a grupos alquila, arila e aralquenila respectivamente ligados por um átomo de oxigênio, com a porção alquila, arila e aralquenila sendo conforme acima definido.

30 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, os termos "ácido inorgânico" e "ácido orgânico" referem-se a ácidos minerais incluindo, mas não limitado a, ácidos tal como ácido carbônico, nítrico, fosfórico, clorídrico, perclórico ou sulfúrico ou os sais áci-

dos dos mesmos tal como hidrogeno sulfato de potássio ou a ácidos orgânicos apropriados que incluem, mas não estão limitados a: ácidos tal como ácidos alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico e sulfônico, cujos exemplos são ácidos fórmico, acético, trifluoracético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, fumárico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, toluenossulfônico, trifluorometanossulfônico e sulfanílico, respectivamente.

10 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "arila" sozinho ou como parte de outro grupo refere-se a grupos aromáticos monocíclicos ou bicíclico contendo de a partir de 6 a 12 átomos de carbono na porção de anel, de preferência 6-10 carbonos na porção de anel, tal como fenila, naftila ou tetra-hidronaftila.

15 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "heteroarila", sozinho ou como parte de outro grupo, refere-se a grupos tendo 5 a 14 átomos no anel; 6, 10 ou 14 elétrons π compartilhados em uma disposição cíclica; e contendo átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos de grupos heteroarila são: tienila, benzo[b]tienila, nafto[2,3-b]tienila, tiantrenila, furila, piranila, isobenzofuranila, benzoxazolila, cromenila, xantenila, fenoxitínila, 2H-pirrolila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, indolila, indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinazolinila, cinolinila, pteridinila, 4aH-carbazolila, carbazolila, carbolinila, fenantridinila, acridinila, pirimidinila, fenantrolinila, fenazinila, isotiazolila, fenotiazolila, isoxazolila, furazanila e fenoxazinila.

30 Sempre que o termo substituído for usado, ele pretende indicar que um ou mais hidrogênios no átomo indicado na expressão usando "substituído" são substituídos com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo indicado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto quimicamente estável, isto é, um composto que

seja suficientemente robusto para sobreviver isolamento para um grau de pureza útil a partir de uma mistura de reação, e formulação em uma composição farmacêutica. Os grupos substituintes podem ser selecionados de átomos de halogênio, grupos hidroxila, grupos C₁-C₄ alcóxi ou grupos C₆-C₁₂ arila (que, internos, podem ser também substituídos, tal como por 1 a 3 átomos de halogênio).

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "isótopo de flúor" (F) refere-se a todos os isótopos do elemento atômico flúor. Isótopo de flúor (F) é selecionado de isótopo radioativo ou não-radioativo. O isótopo de flúor radioativo é selecionado de ¹⁸F. O isótopo de flúor "frio" não-radioativo é selecionado de ¹⁹F.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "profármaco" significa qualquer composto covalentemente ligado que libera o agente farmacêutico de origem ativo de acordo com a fórmula II.

O termo "profármaco" conforme usado em todo o presente texto significa os derivados farmacologicamente aceitáveis tal como ésteres, amidas e fosfatos, de modo que o produto de biotransformação *in vivo* resultante do derivado é o fármaco ativo conforme definido nos compostos de fórmula (I). A referência de Goodman e Gilman (*The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8 ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15) descrevendo profármacos geralmente é aqui incorporada. Profármacos de um composto da presente invenção são preparados modificando grupos funcionais presentes no composto de tal modo que as modificações são clivadas, ou em manipulação de rotina ou *in vivo*, para o composto de origem. Profármacos dos compostos da presente invenção incluem aqueles compostos em que, por exemplo, um grupo hidróxi, tal como o grupo hidróxi no átomo de carbono assimétrico, ou um grupo amino é ligado a qualquer grupo que, quando o profármaco é administrado a um paciente, cliva para formar uma hidroxila livre ou amino livre, respectivamente.

Exemplos típicos de profármacos são descritos, por exemplo, nas WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 e WO 99/33792 todos in-

corporados aqui a título de referência.

Pró-farmacos são caracterizados por excelente solubilidade aquosa, biodisponibilidade alta e são prontamente metabolizados nos inibidores ativos *in vivo*.

5 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "sequência de aminoácido" é definido aqui como poliamina obtível através de poli(condensação) de pelo menos dois aminoácidos.

10 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "aminoácido" significa qualquer molécula compreendendo pelo menos um grupo amino e pelo menos um grupo carboxila, mas que não tem nenhuma ligação peptídeo dentro da molécula. Em outras palavras, um aminoácido é uma molécula que tem uma funcionalidade de ácido carboxílico e uma nitrogênio amina tendo pelo menos um hidrogênio
15 livre, de preferência em posição alfa para ela, mas nenhuma ligação amida na estrutura da molécula. Então, um dipeptídeo tendo um grupo amino livre no terminal N e um grupo carboxila livre no terminal C não deve ser considerado como um "aminoácido" simples na definição acima. A ligação amida entre dois resíduos de aminoácido adjacentes que é obtida de tal condensação
20 é definida como "ligação peptídeo". Opcionalmente, os átomos de nitrogênio da estrutura principal de poliamida (indicados como NH acima) podem ser independentemente alquilados, por exemplo, com C₁-C₆ alquila, de preferência CH₃.

25 Uma ligação amida conforme aqui usado significa qualquer ligação covalente tendo a estrutura



em que o grupo carbonila é provido por uma molécula e o grupo NH é provido pela outra molécula a ser unida. As ligações de amida entre os dois resíduos de aminoácido adjacentes que são obtidos de tal policondensação são

definidas como "ligações peptídeo". Opcionalmente, os átomos de nitrogênio da estrutura principal de poliamida (indicados como NH acima) podem ser independentemente alquilados, por exemplo, com -C₁-C₆-alquila, de preferência -CH₃.

5 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, um resíduo de aminoácido é derivado do aminoácido correspondente através da formação de uma ligação peptídeo com outro aminoácido.

 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e
10 nas reivindicações, uma sequência de aminoácido pode compreender resíduos de aminoácido de ocorrência natural e/ou sintéticos, resíduos de aminoácido proteinogênicos e/ou não-proteinogênicos. Os resíduos de aminoácido não-proteinogênicos podem ser classificados mais como (a) análogos homo de aminoácidos proteinogênicos, (b) análogos β-homo de resíduos de
15 aminoácido proteinogênico e (c) resíduos de aminoácido não-proteinogênicos adicionais.

 Deste modo, os resíduos de aminoácido podem ser derivados dos aminoácidos correspondentes, por exemplo, de aminoácidos proteinogênicos, a saber Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr e Val; ou
20 amido ácidos não-proteinogênicos, tal como análogos homo de aminoácidos proteinogênicos em que a cadeia lateral foi estendida por um grupo metileno, por exemplo, homoalanina (Hal), homoarginina (Har), homocisteína (Hcy), homoglutamina (Hgl), homoistidina (Hhi),
25 homoisoleucina (Hil), homoleucina (Hle), homolisina (Hly), homometionina (Hme), Homofenilalanina (Hph), homoprolina (Hpr), homoserina (Hse), homotreonina (Hth), homotriptofano (Htr), homotirosina (Hty) e homovalina (Hva);
análogos β-homo de aminoácidos proteinogênicos em que um grupo metileno foi inserido entre o grupo α-carbono e carboxila dando β-aminoácidos, por
30 exemplo, β-homoalanina (βHal), β-homoarginina (β-Har), β-homoasparagina (βHas), β-homocisteína (βHcy), β-homoglutamina (βHgl), β-homoistidina

(β Hhi), β -homoisoleucina (β Hil), β -homoleucina (β Hle), β -homolisina (β Hly), β -homometionina (β Hme), β -homofenilalanina (β Hph), β -homoprolina (β Hpr), β -homoserina (β Hse), β -homotreonina (β Hth), β -homotriptofano (Htr), β -homotirosina (β Hty) e β -homovalina (β Hva);

- 5 aminoácidos não-proteinogênicos adicionais, por exemplo, ácido α -aminoadípico (Aad), ácido β -aminoadípico (β Aad), ácido α -aminobutírico (Abu), ácido α -aminoisobutírico (Aib), β -alanina (β Ala), ácido 4-aminobutírico (4-Abu), ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminoexanoico (6-Ahx), ácido 8-amino-octanoico (8-Aoc), ácido 9-aminononanoico (9-Anc), ácido 10-aminodecanoico (10-Adc), ácido 12-aminododecanoico (12-Ado), ácido α -aminosubérico (Asu), ácido azetidino-2-carboxílico (Aze), β -cicloexilalanina (Cha), aitrulina (Cit), desidroalanina (Dha), ácido γ -carboxiglutâmico (Gla), α -cicloexilglicina (Chg), propargilglicina (Pra), ácido piroglutâmico (Glp), α -terc-butilglicina (Tle), 4-benzoilfenilalanina (Bpa), δ -hidroxilisina (Hyl), 4-
15 hidroxiprolina (Hyp), alo-isoleucina (alle), lantionina (Lan), (1-naftil)alanina (1-Nal), (2-naftil)alanina (2-Nal), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), fenilglicina (Phg), ácido piperídico (Pip), sarcosina (Sar), selenocisteína (Sec), estatina (Sta), β -tienilalanina (Thi), ácido 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolino-3-carboxílico (Tic), alo-treonina (aThr), ácido tiazolidino-4-
20 carboxílico (Thz), ácido γ -aminobutírico (GABA), isocisteína (isoCys), ácido diaminopropiônico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dab), ácido 3,4-diaminobutírico ($\gamma\beta$ Dab), bifenilalanina (Bip), fenilalanina substituída na posição para com $-C_1-C_6$ alquila, -haletto, $-NH_2$, $-CO_2H$ ou Phe($_4$ -R) (em que R = $-C_1-C_4$ alquila, -haletto, $-NH_2$ ou $-CO_2H$); ácidos nucleicos de peptídeo (PNA,
25 cf. P.E. Nielson, *Acc. Chem. Res.*, 32, 624-30);
ou seus análogos N-alquilados, tal como seus análogos N-metilados.

Aminoácidos cíclicos podem ser proteinogênicos ou não-proteinogênicos, tal como Pro, Aze, Glp, Hyp, Pip, Tic e Thz.

- 30 Para exemplos e detalhes adicionados referência pode ser feita a, por exemplo, J.H. Jones, *J. Peptide Sci.*, 2003, 9, 1-8 que é aqui incorporado a título de referência.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e

nas reivindicações, os termos "aminoácido não-proteinogênico" e "resíduo de aminoácido não-proteinogênico" também compreendem derivados de aminoácido proteinogênicos. Por exemplo, a cadeia lateral de um resíduo de aminoácido proteinogênico pode ser derivatizada deste modo tornando o resíduo de aminoácido proteinogênico "não-proteinogênico". O mesmo aplica-se a derivados do terminal C e/ou do terminal N de um resíduo de aminoácido proteinogênico terminando a sequência de aminoácido.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, um resíduo de aminoácido proteinogênico é derivado de um aminoácido proteinogênico selecionado do grupo consistindo em Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr e Val ou na configuração Lou D; o segundo centro quiral em Thr e Ile pode ter ou a configuração R ou S. Deste modo, por exemplo, qualquer modificação pós-traducional de uma sequência de aminoácido, tal como N-alquilação, que poderia acontecer naturalmente torna o resíduo de aminoácido modificado correspondente "não-proteinogênico", embora na natureza o dito resíduo de aminoácido seja incorporado em uma proteína. De preferência aminoácidos modificados são selecionados de aminoácidos N-alquilados, β -aminoácidos, γ -aminoácidos, lantioninas, desidro aminoácidos e aminoácidos com porções guanidina alquiladas.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "peptidomimético" refere-se a moléculas que são relacionadas com peptídeos, mas com propriedades diferentes. Um peptidomimético é uma cadeia tipo proteína pequena elaborada para imitar um peptídeo.

Elas tipicamente surgem de modificação de um peptídeo existente a fim de alterar as propriedades da molécula. Por exemplo, elas podem surgir de modificações para mudar a estabilidade ou atividade biológica da molécula. Isto pode ter um papel no desenvolvimento de compostos tipo fármaco a partir de peptídeos existentes. Essas modificações envolvem mudanças para o peptídeo que não vão acontecer naturalmente.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e

nas reivindicações, o termo "análogos de peptídeo" por si só refere-se a compostos sintéticos ou naturais que lembram peptídeos de ocorrência natural em estrutura e/ou funcionamento.

5 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a sais de ácidos inorgânicos e orgânicos, tal como ácidos minerais, incluindo, mas não limitado a, ácidos tal como ácido carbônico, nítrico ou sulfúrico, ou ácidos orgânicos, incluindo, mas não limitado a, ácidos tal como ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos e sulfônicos, cujos exemplos são ácidos fórmico, acético, trifluoracético, propiônico, succínico, glicólico, glucônico, láctico, málico, fumárico, pirúvico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embônico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, pantotênico, toluenosulfônico e sulfanílico.

15 Se um centro quiral ou outra forma de um centro isomérico estiver presente em um composto tendo a fórmula química geral A, I, II, III ou IV da presente invenção, conforme dado a seguir, todas as formas de tais isômeros, incluindo enantiômeros e diastereoisômeros, pretendem ser compreendidas aqui. Compostos contendo um centro quiral podem ser usados como uma mistura racêmica ou como uma mistura enantiomericamente enriquecida, ou a mistura racêmica pode ser separada usando técnicas bem conhecidas e um enantiômero individual pode ser usado sozinho. Em casos 20 em que compostos têm ligações duplas carbono-carbono insaturadas, ambos os isômero cis e isômeros trans estão dentro do escopo da presente invenção. Em casos em que compostos podem existir em formas tautoméricas, tal como tautômeros cetoenol, cada forma tautomérica é compreendida como estando incluída dentro do escopo da presente invenção seja existindo 25 em equilíbrio ou predominantemente em uma forma.

Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "oligonucleotídeo" deve ter o significado que segue: sequências curtas de nucleotídeos tipicamente com vinte ou menos bases. Exemplos são, mas não estão limitados a, moléculas nomeadas e 30

citadas no livro: "The aptamers handbook. Functional oligonucleotides and their application" de Svenn Klussmann, Wiley-VCH, 2006. Um exemplo de tal oligonucleotídeo é TTA1 (*J. Nucl. Med.*, 2006, Abril, 47(4):668-78).

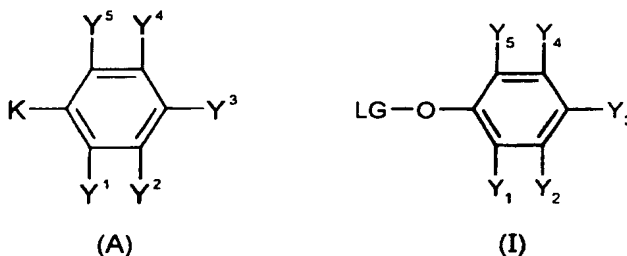
Conforme usado aqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "aptâmero" refere-se a um oligonucleotídeo compreendendo de a partir de 4 a 100 nucleotídeos, em que pelo menos dois nucleotídeos simples são conectados um ao outro através de uma ligação fosfodiéster. Os ditos aptâmeros têm a habilidade em ligar-se especificamente a uma molécula alvo (vide, por exemplo, M. Famulok, G. Mayer, "Aptamers as Tools in Molecular Biology and Immunology", em: "Combinatorial Chemistry in Biology, Current Topics in Microbiology and Immunology" (M. Famulok, C.H., Wong, E.L. Winnacker, Eds.), Springer Verlag Heidelberg, 1999, Vol. 243, 123-136). Há muitas maneiras conhecidas de uma pessoa versada na técnica de como gerar tais aptâmeros que têm especificidade para uma certa molécula alvo. Um exemplo é dado no WO 01/09390 A, cuja descrição é aqui incorporada a título de referência. Os ditos aptâmeros podem compreender nucleotídeos naturais ou não-naturais substituídos ou não-substituídos. Aptâmeros podem ser sintetizados *in vivo* usando, por exemplo, um sintetizador automático. Aptâmeros de acordo com a presente invenção podem ser estabilizados contra degradação de nucelase, por exemplo, através da substituição do grupo 2'-OH versus um substituinte 2'-flúor da estrutura principal de ribose de pirimidina e versus substituintes 2'-O-metila nos ácidos nucleicos de purina. Ainda, a extremidade 3' de um aptâmero pode ser protegida contra degradação de exonuclease através da inversão do nucleotídeo 3' para formar um grupo 5'-OH novo, com uma ligação 3' para 3' para uma penúltima base.

Para o propósito da presente invenção, o termo "nucleotídeo" refere-se a moléculas compreendendo uma base contendo nitrogênio, um açúcar de 5 carbonos e um ou mais grupos fosfato. Exemplos da dita base compreendem, mas não estão limitados a, adenina, guanina, citosina, uracila e timina. Também bases não-naturais, substituídas ou não-substituídas, são incluídas. Exemplos de açúcar de 5 carbonos compreendem, mas não estão

limitados a, D-ribose e D-2-desoxirribose. Também outros açúcares de 5 carbonos naturais e não-naturais, substituídos ou não-substituídos, estão incluídos. Nucleotídeos conforme usado na presente invenção podem compreender de um a três fosfatos.

5 Conforme usado daqui em diante na descrição da invenção e nas reivindicações, o termo "halogênio" refere-se a F, Cl, Br e I.

Em um primeiro aspecto a presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula química geral A, em que K = LG-O (Fórmula química geral I):



10 em que:

LG é um grupo de saída adequado para deslocamento por meio de uma reação de substituição aromática nucleofílica, K é LG-O em que -O está envolvido na substituição aromática nucleofílica e forma com LG uma entidade de saída conhecida da pessoa versada:

15 um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ é um Primeiro Substituinte (-G) que é selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, -NO₂, -NR⁴COCF₃, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -NHCSNHR⁴, -N(SO₂R⁵)₂, -N(O)=NCONH₂, -NR⁴CN, -NHCSR⁵, -N≡C, -N=C(CF₃)₂, -N=NCF₃, -N=NCN, -NR⁴COR⁴, -NR⁴COOR⁵, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₆H₅, -OCOR⁵, -ONO₂, -OSO₂R⁵, -O-C=CH₂, -OCF₂CF₃, -OCOCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -C(S)NH₂, -CH=NOR⁴, -CH₂SO₂R⁴, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CClF₂, -CCl₃, -CF₂CF₃, -C≡CR⁴, -CH=NSO₂CF₃, -CH₂CF₃, -COR⁵, -CH=NOR⁵, -CH₂CONH₂, -CSNHR⁵, -CH=NNHCSNH₂, -CH=NNHCONHNH₂, -C≡CF₃, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁴(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -C(CN)₃, -CR⁴=C(CN)₂, -1-pirridila, -C(CN)=C(CN)₂, -C-piridila, -COC₆H₅, -COOC₆H₅, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOCF₃, -SOR⁵, -S(OR⁵), -SC≡CR⁴, -SO₂R⁵, -SSO₂R⁵, -SR⁵, -

25

5 SSR^4 , $-SO_2CF_2CF_3$, $-SCF_2CF_3$, $-S(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-SO_2C_6H_5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-SO_2C(CF_3)_3$, $-SC(CF_3)_3$, $-SO(CF_3)=NSO_2CF_3$, $-S(O)(=NH)CF_3$, $-S(O)(=NH)R^5$, $-S-C=CH_2$, $-SCOR^5$, $-SOC_6H_5$, $-P(O)C_3F_7$, $-PO(OR^5)_2$, $-PO(N(R^5)_2)_2$, $-P(N(R^5)_2)_2$, $-P(O)R^5_2$ e $-PO(OR^5)_2$ e grupos de retirada de elétron em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

Para os propósitos da presente invenção, o termo "grupo de atração de elétron" ou "grupo de retirada de elétron" refere-se a uma porção química (substituinte) que é ligada ao anel benzeno, que é capaz de diminuir a densidade do elétron do anel benzeno e que é listada em Chem. Rev. (1991), 91, 165-195, Tabela 1 (e referências nele) com valores de σ_m ou $\sigma_p > 0$;

10 pelo menos um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ são Substituintes Adicionais (-Q) que são independentemente um do outro selecionados do grupo compreendendo $-H$, $-CN$, -halogênio, $-CF_3$, $-NO_2$, $-COR^5$ e $-SO_2R^5$, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O);

em que R^4 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila linear ou ramificada, com mais preferência hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear ou ramificada e com mais preferência hidrogênio ou metila;

20 R^5 é hidrogênio ou uma C_1-C_6 alquila linear ou ramificada, com mais preferência hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear ou ramificada e com mais preferência hidrogênio ou metila;

em que ainda um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ é $-A-B-D-P$,

25 em que

$-A-B-D-$ é uma ligação ou um espaçador e

P é um agente de direcionamento.

A invenção refere-se ainda a sais farmacologicamente aceitáveis ou ácidos, hidratos, ésteres, amidas, solvatos e profármacos orgânicos ou inorgânicos dos compostos tendo a fórmula química geral A.

30 Em uma modalidade preferida, o agente de direcionamento (P) é selecionado de peptídeos, peptidomiméticos, moléculas pequenas ou oligo-

nucleotídeos.

Ainda, o primeiro substituinte (-G) pode ser também selecionado do grupo compreendendo -H e aqueles membros que têm um valor da constante Hammet $\sigma \geq 0,35$ (compare *Chem. Rev.* (1991), 91, 165, Tabela 1) e que contém um átomo de flúor ou um de nitrogênio, a saber: -F, -NO, -NO₂, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -N(SO₂R⁵)₂, -N(O)=NCONH₂, -N≡C, -N=NCF₃, -N=NCN, -NR⁴COR⁴, -OSO₂CF₃, -OCOR⁵, -ONO₂, -OCF₂CF₃, -OCOFCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -CONR⁴R⁵, -CH=NOR⁴, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CCIF₂, -CF₂CF₃, -CH=NSO₂CF₃, -CH=NNHCSNH₂, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁴(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -C(CN)₃, -CR⁴=C(CN)₂, -C(CN)=C(CN)₂, -SOFCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOFCF₃, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)(=NH)CF₃, -S(O)(=NH)R⁵ e -P(O)C₃F₇, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O). R⁴, R⁵ e R⁶ são usados aqui como dado acima.

Com mais preferência ainda, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H ou aqueles membros de acordo com a modalidade anterior que têm um valor da constante Hammet $\sigma \geq 0,50$ (compare *Chem. Rev.* (1991), 91, 165, Tabela 1) ou que contém um átomo de flúor, a saber: -F, -NO, -NO₂, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -N(O)=NCONH₂, -N=NCF₃, -N=NCN, -OSO₂CF₃, -ONO₂, -OCF₂CF₃, -OCOFCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -COFCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CCIF₂, -CF₂CF₃, -CH=NSO₂CF₃, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁴(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -C(CN)₃, -CR⁴=C(CN)₂, -C(CN)=C(CN)₂, -SOFCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOFCF₃, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)(=NH)CF₃ e -P(O)C₃F₇ em que o respectivo substituinte pode estar em posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui como dado acima.

Com mais preferência ainda o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -NO₂, -OCF₂CF₃, -OCF₃, -C≡N,

-COCF₃, -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -COCF₂CF₂CF₃, -SO₂CF₃, -SO₂CN, -SO₂CF₂CF₃, -SO₂N(R⁵)₂ e SC(CF₃)₃ em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁵ é usado como dado acima.

5 Em uma modalidade alternativa, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H e aqueles membros com um valor da constante Hammett $\sigma \geq 0,50$ (compare *Chem. Rev.* (1991), 91, 165, Tabela 1) ou que contêm um átomo de enxofre ou um de flúor, a saber:

10 -F, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -N=NCF₃, -OSO₂CF₃, -OCF₂CF₃, -OCOCF₃, -OCF₃, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CClF₂, -CF₂CF₃, -CH=NSO₂CF₃, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SO₂R⁵, -SCOCF₃, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)(=NH)CF₃ e -P(O)C₃F₇, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui conforme dado acima.

15

Com mais preferência ainda, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -NR⁴SO₂CF₃, -OSO₂CF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₃, -COCF₃, -CF₃, -SO₂CF₃, SO₂R⁵ e -SO₂N(R⁵)₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui conforme dado acima.

20

Em uma modalidade alternativa, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -OSO₂R⁵, -OCF₃, -C≡N, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -COCF₃, -CF₂CF₃, -COR⁵, -CF₃, -C≡CF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -COC₆H₅, -SO₂CF₃, -SCOCF₃, -SO₂R⁵, -SO₂CF₂CF₃, -SO₂C₆H₅, -SO₂N(R⁵)₂ e -PO(OR⁵)₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui conforme dado acima.

25

Com mais preferência ainda, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -NR⁴SO₂R⁵, -NR⁴COR⁴, -NR⁴COOR⁵, -C≡N, -CONR⁴R⁵, -C≡CR⁴, -COR⁵, -CF₃ e -SO₂R⁵,

30

em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui conforme dado acima.

Com mais preferência ainda, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -C≡N, -CF₃, -SO₂CF₃, -SO₂R⁵, -SO₂C₆H₅ e -SO₂N(R⁵)₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e em que R⁴ e R⁵ são usados aqui conforme dado acima.

Um valor positivo de uma constante Hammet é uma medida de deficiência de elétron. Parece que certas combinações de substituintes com átomos particulares (nitrogênio, enxofre e/ou flúor) são favoráveis a outras. Por exemplo, substituintes nitrogênio ou flúor combinados com constantes Hammet positivas permitem uma radiomarcagem F-18 com rendimento radioquímicos relativamente altos enquanto átomos de enxofre ou flúor parecem garantir reações de radiomarcagem com apenas pequenas reações colaterais. É conhecido, por exemplo, da literatura que a escolha de substituinte pode influenciar a razão de fluoração do anel versus formação de fluoreto de metila em derivados de trimetilamônio benzeno com dois substituintes no total (revisão Coenen, "Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions" (2006); em P.A. Schubiger, M. Friebe, L. Lehmann (Eds.), *PET-Chemistry – The Driving Force in Molecular Imaging*. Springer, Berlin Heidelberg, p. 15-50, em particular p. 23-26).

Em uma modalidade adicional da invenção, qualquer um dos Substituintes Adicionais (-Q) pode independentemente um do outro ser selecionado do grupo compreendendo -H, -CN, -F, -Cl, -Br e -NO₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

Com mais preferência, qualquer um dos Substituintes Adicionais (-Q) pode independentemente um do outro ser selecionado do grupo compreendendo -H, -CN, -F e -NO₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

Com mais preferência, qualquer um dos Substituintes Adicionais

(-Q) pode ser independentemente um do outro selecionado do grupo compreendendo -H, -CN ou -F em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

Em uma modalidade preferida adicional da invenção, qualquer um do primeiro substituinte-Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ e -Y⁵ definido por G e Substituintes Adicionais Substituintes -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ e -Y⁵ definidos por Q pode independentemente um do outro ser selecionados do grupo compreendendo -H, -CN, -F, -Cl, -CF₃, -NO₂, -COCH₃ e -SO₂CH₃, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LGO).

Com mais preferência qualquer um dos Primeiro Substituinte e ditos Substituintes Adicionais pode independentemente um do outro ser selecionado do grupo compreendendo -H, -CN e -Cl, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

Em uma modalidade adicional da invenção, -Y¹ pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, -NO₂, -NR⁴COCF₃, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -NHCSNHR⁵, -N(SO₂R⁶)₂, -N(O)=NCONH₂, -NR⁵CN, -NHCSR⁶, -N≡C, -N=C(CF₃)₂, -N=NCF₃, -N=NCN, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁶, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₆H₅, -OCOR⁶, -ONO₂, -OSO₂R⁶, -O-C=CH₂, -OCF₂CF₃, -OCOCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -COOR⁵, -CONR⁵R⁶, -CSNH₂, -CH=NOR⁵, -CH₂SO₂R⁵, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CCIF₂, -CCl₃, -CF₂CF₃, -C≡CR⁴, -CH=NSO₂CF₃, -CH₂CF₃, -COR⁶, -CH=NOR⁶, -CH₂CONH₂, -CSNHR⁶, -CH=NNHCSNH₂, -CH=NNHCONHNH₂, -C≡CF₃, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁵(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -C(CN)₃, -CR⁵=C(CN)₂, -1-pirridila, -C(CN)=C(CN)₂, -C-piridila, -COC₆H₅, -COOC₆H₅, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOCF₃, -SOR⁶, -S(OR⁶), -SC≡CR⁵, -SO₂R⁶, -SSO₂R⁶, -SR⁶, -SSR⁶, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂C₆H₅, -SO₂N(R⁶)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)=NCF₃, -S(O)=NR⁶, -S-C=CH₂, -SCOR⁶, -SOC₆H₅, -P(O)C₃F₇, -PO(R⁶)₂, -PO(N(R⁶)₂)₂, -P(N(R⁶)₂)₂, -P(O)(R⁶)₂, -PO(OR⁶)₂ e grupos de retirada de elétron em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou

meta com relação ao grupo K (LG-O) e

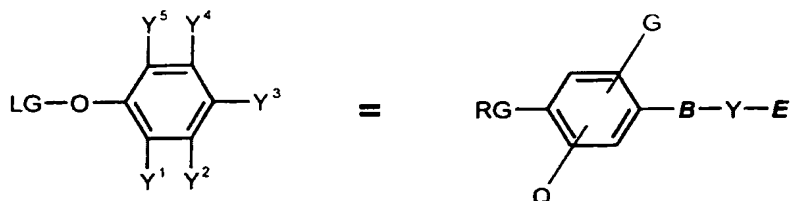
Y^5 pode ser selecionado do grupo compreendendo -CN, -Cl, -F, -Br, -CF₃, -NO₂, -COR⁵ e -SO₂R⁵ em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O).

5 Com mais preferência -Y¹ e -Y⁵ podem independentemente um do outro ser selecionados do grupo compreendendo -CN e -Cl e, com mais preferência, apenas um de -Y¹ e -Y⁵ pode ser -CN ou -Cl e outro grupo é -H. Então, ou um ou ambos os substituintes que estão na posição orto para K no anel benzeno são -CN ou -Cl.

10 Em uma modalidade adicional da invenção, o primeiro substituinte (-G) pode ser selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, -NO₂, -NR⁴COCF₃, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -NHCSNHR⁴, -N(SO₂R⁵)₂, -(O)=NCONH₂, -NR⁴CN, -NHCSR⁵, -N≡C, -N=C(CF₃)₂, -N=NCF₃, -N=NCN, -NR⁴COR⁴, -NR⁴COOR⁵, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₆H₅, -OCOR⁵, -ONO₂, -OSO₂R⁵,
 15 -O-C=CH₂, -OCF₂CF₃, -OCOCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -C(S)NH₂, -CH=NOR⁴, -CH₂SO₂R⁴, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CClF₂, -CCl₃, -CF₂CF₃, -C≡CR⁴, -CH=NSO₂CF₃, -CH₂CF₃, -COR⁵, -CH=NOR⁵, -CH₂CONH₂, -CSNHR⁵, -CH=NNHCSNH₂, -CH=NNHCONHNH₂, -C≡CF₃, -CF=CF₂CF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁴(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃,
 20 C(CN)₃, -CR⁴=C(CN)₂, -1-pirridila, -C(CN)=C(CN)₂, -C-piridila, -COC₆H₅, -COOC₆H₅, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOCF₃, -SOR⁵, -S(OR⁵), -SC≡CR⁴, -SO₂R⁵, -SSO₂R⁵, -SR⁵, -SSR⁴, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂C₆H₅, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)(=NH)CF₃, -S(O)(=NH)R⁵, -S-C=CH₂, -SCOR⁵,
 25 SOC₆H₅, -P(O)C₃F₇, -PO(OR⁵)₂, -PO(N(R⁵)₂)₂, -P(N(R⁵)₂)₂, -P(O)R⁵₂ e -PO(OR⁵)₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LGO) ou outro grupo de retirada de elétron;

um dos Substituintes Adicionais (-Q) é selecionado do grupo
 30 compreendendo -H, -CN, halogênio, -SO₂-R⁵ e -NO₂, em que R⁵ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila linear ou ramificada, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O) e

os outros Substituintes Adicionais (-Q) são hidrogênio, tal como



em que $RG- = LG-O-$ e $-B-Y-E = -A-B-D-P$, como um de $-Y^1, -Y^2, -Y^3, -Y^4$ e $-Y^5$ é $-A-B-D-P$.

5 Em todos os casos acima se referindo ao primeiro substituinte (-G) e Substituintes Adicionais (-Q) pelo menos um deles não é -H.

Em uma modalidade adicional da presente invenção R^4 pode ser hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear ou ramificada. Ainda, R^5 pode ser hidrogênio ou C_1-C_4 alquila linear ou ramificada.

10 Em uma modalidade adicional da presente invenção, G e Q não podem nunca ao mesmo tempo ser -H.

Em uma modalidade preferida de compostos de fórmula I, -G e -Q são independentemente um do outro selecionados de -H, -CN, CF_3 e -Cl.

15 Em uma modalidade mais preferida -G e -Q são independentemente um do outro H, $-CF_3$ ou CN.

Em uma modalidade ainda mais preferida -G e -Q são independentemente um do outro H, $-CF_3$ ou -CN, enquanto pelo menos -G ou -Q é $-CF_3$ ou -CN.

20 Em uma modalidade preferida adicional, -A- pode ser de preferência selecionado do grupo compreendendo uma ligação, $-CO-$, $-SO_2-$, $(CH_2)_d-CO-$, $-SO-$, $-C\equiv C-CO-$, $-[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-CO-$, $[CH_2]_m-E-[CH_2]_n-SO_2-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^{10}-$, $-O-$, $-(S)_p-$, $-C(=O)NR^{12}-$, $-NR^{12}-$, $-C(=S)NR^{12}-$, $-C(=S)O-$, C_1-C_6 cicloalquila, alquenila, heterocicloalquila, arila não-substituída e substituída, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, alquilenóxi, arilenóxi, aralquinoxí,
25 $-SO_2NR^{13}-$, $-NR^{13}SO_2-$, $-NR^{13}C(=O)O-$, $-NR^{13}C(=O)NR^{12}-$, $-NH-NH-$ e $-NH-O-$,

em que

d é um inteiro de a partir de 1 a 6,

m e n, independentemente, são um inteiro de a partir de 0 a 5;

-E- é uma ligação, -S-, -O- ou $-NR^9-$,

em que R^9 é H, C_1-C_{10} alquila, arila, heteroarila ou aralquila,

p é um inteiro de a partir de 1 a 3;

5 R^{10} , R^{11} e R^{12} são, independentemente, H, C_1-C_{10} alquila, arila, heteroarila ou aralquila e

R^{13} é H, C_1-C_6 alquila linear ou ramificada, substituída ou não-substituída, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, aralquila ou heteroaralquila.

10 Com mais preferência, -A- pode ser selecionado do grupo compreendendo $-CO-$, $-SO_2-$ e $-C\equiv C-CO-$.

Com mais preferência -A- pode ser selecionado do grupo compreendendo $-CO-$ e $-SO_2-$.

-B- pode ser de preferência $-NH-$ ou $-NR'-$,

15 em que R' é um grupo C_1-C_6 alquila ramificado, cíclico ou linear.

O grupo C_1-C_6 alquila pode ser de preferência um CH_3 ou C_2H_5 .

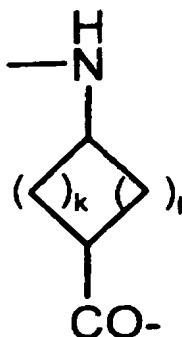
-B- pode ser de preferência $-NH-$ ou $-NCH_3$.

20 -D- pode ser de preferência $-(CH_2)_p-CO$ em que p sendo um inteiro de a partir de 1 a 10 ou $(-CH_2-CH_2-O)_q-CH_2-CH_2-CO-$ com q sendo um inteiro de a partir de 1 a 5.

Alternativamente, a porção -B-D- junta pode formar uma ligação, ser um resíduo de aminoácido, uma sequência de aminoácido com dois (2) a vinte (20) resíduos de aminoácido ou um grupo não-aminoácido.

25 -B-D- pode de preferência ser uma sequência de aminoácido com dois (2) a vinte (20) resíduos de aminoácido. Com mais preferência a sequência de aminoácido pode compreender uma sequência de aminoácido natural ou não-natural ou mistura das mesmas.

30 Com mais preferência ainda, -B-D- pode 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-Alquila) ou



em que k e l são independentemente selecionados na faixa de a partir de 0 a 4.

Com mais preferência ainda, -B-D- pode ser uma porção não-aminoácido selecionada do grupo compreendendo $\text{-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-CO}$, em que p é um inteiro de a partir de 1 a 10,

$\text{-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_q\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, em que q é um inteiro de a partir de 1 a 5,

$\text{-NH-cicloalquila-CO-}$ em que cicloalquila é selecionada de $\text{C}_5\text{-C}_8$ cicloalquila, com mais preferência cicloalquila de átomos C_6 , e

$\text{-NH-heterocicloalquila-(CH}_2\text{)}_v\text{-CO-}$, em que heterocicloalquila é selecionada de $\text{C}_5\text{-C}_8$ heterocicloalquila contendo átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre com mais preferência 1 a 2 heteroátomos com mais preferência ainda 1 heteroátomo e v é um inteiro de a partir de 1 a 4, com mais preferência v é um inteiro de a partir de 1 a 2.

Em uma modalidade altamente preferida da presente invenção, cada um de -Y^1 , -Y^2 , -Y^3 , -Y^4 e -Y^5 pode independentemente um do outro ser -H , -CN , -Cl , -F , -CF_3 , -NO_2 , -COCH_3 ou $\text{-SO}_2\text{CH}_3$, com mais preferência H, CN e Cl, e com mais preferência Y_1 e Y_5 podem independentemente um do outro ser CN ou Cl ou Y_1 ou Y_5 pode ser CN ou Cl, contanto que exatamente um resíduo de -Y^1 , -Y^2 , -Y^3 , -Y^4 e -Y^5 seja A-B-D-P, em que

-A- seja -CO- ou $\text{-SO}_2\text{-}$, com mais preferência -CO- ,
ou ainda

-B- seja -NH- ou $\text{-NR}'$, em que R' é um grupo C_1 a C_6 alquila ramificado, cíclico ou linear, de preferência CH_3 ou C_2H_5 , com mais preferência B seja NH ou NCH_3 ,

-D- seja $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-CO-}$ com p sendo um inteiro de a partir de 1 a 10, com mais

preferência $-(\text{CH}_2)_4\text{-CO-}$ ou $-\text{D-}$ seja $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-}$, com q sendo um inteiro de a partir de 1 a 5,

ou:

-B-D- juntos sejam uma ligação ou um resíduo de aminoácido ou uma sequência de aminoácido com dois (2) a vinte (20) resíduos de aminoácido,

P seja um agente de direcionamento e

LG seja um grupo de saída, adequado para deslocamento por meio de uma reação de substituição aromática nucleofílica.

P seja um agente de direcionamento.

Para os propósitos da presente invenção, o termo "agente de direcionamento" deve ter o significado que segue: o agente de direcionamento é um composto ou porção que se direciona a ou direciona o radionuclídeo ligado a ele a um sítio específico em um sistema biológico. Um agente de direcionamento pode ser qualquer composto ou entidade química que se ligue a ou acumule em um sítio alvo no corpo de um mamífero, isto é, o composto se localiza a um grau maior no sítio alvo do que no tecido circundante.

Os compostos da presente invenção são úteis para imagem de uma variedade de cânceres incluindo, mas não limitado a: carcinoma, tal como de bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, tireoide, próstata e pele, tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide e mieloma, tumores de origem mesenquimal, tumores dos sistemas nervosos central e periférico, outros tumores, incluindo melanomas, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, câncer folicular da tireoide e sarcoma de Kaposi. Com mais preferência, o uso não é apenas para imagem de tumores, mas também para imagem de doenças inflamatórias e/ou neurodegenerativas, tal como esclerose múltipla ou mal de Alzheimer, ou imagem de doenças associadas à angiogênese, tal como crescimento de tumores sólidos e artrite reumatoide.

De preferência, o agente de direcionamento é um peptídeo ou um peptidomimético ou um oligonucleotídeo, particularmente um que tem

especificidade para direcionar o complexo para um sítio específico em um sistema biológico. Moléculas pequenas eficazes para direcionamento de certos sítios em um sistema biológica podem ser também usadas como o agente de direcionamento.

5 Moléculas pequenas podem ser "entidades químicas pequenas". Conforme usado no presente pedido, o termo "entidade química pequena" deve ter o significado que segue: uma entidade química pequena é um composto que tem uma massa molecular de a partir de 150 a 700, com mais preferência de a partir de 200 a 700, com mais preferência de a partir de 250 a
10 700, com mais preferência ainda de a partir de 300 a 700, com mais preferência ainda de a partir de 350 a 700 e com mais preferência de a partir de 400 a 700. Uma entidade química pequena conforme aqui usado pode conter ainda pelo menos um anel aromático ou heteroaromático e pode ter também um grupo amina, tiol ou hidroxila primário ou secundário acoplado através do qual a estrutura de anel benzeno nos compostos das Fórmulas químicas gerais I e II é acoplada através de -A-B-D. Tais porções de direcionamento são conhecidas na técnica, bem como métodos para preparação das
15 mesmas.

Os agentes de direcionamento de molécula pequena podem ser
20 de preferência selecionados daqueles descritos nas referências que seguem: P.L. Jager, M.A. Korte, M.N. Lub-de Hooge, A. van Waarde, K.P. Koopmans, P.J. Perik e E.G.E. de Vries, *Cancer Imaging*, (2005) 5, 27-32; W.D. Heiss e K. Herholz, *J. Nucl. Med.* (2006) 47(2), 302-312; e T. Higuchi e M. Schwaiger, *Curr. Cardiol. Rep.*, (2006) 8(2). 131-138. Mais especificamente
25 exemplos de agentes de direcionamento de molécula pequena são listados abaixo:

Nome	Abrev.	Alvo
18F-2b-Carbometóxi-3b-(4-fluorfenil)tropano	CFT	DAT (transportador de dopamina)
18F-Fluoretilspiperona	FESP	D2 (receptor de dopamina 2), 5 HT ₂ (receptor de 5-hidroxitriptamina)
18F-Faliprida		D2 (receptor de dopamina 2)
18F-Altanserina		receptor de 5-HT _{2A}
18F-Ciclofóxi		Receptores de opioide
18F-CPFPX		Receptor de adenosina A1
Batimastate		MMP
Ácidos graxos e análogos		
Análogos de colina (metabolismo)		
Flumazenila		Receptores de benzodiazepina
Racloprida		Receptores de D2
Di-hidrotestosterona e análogos		AR
Tamoxifeno e análogos		
Desoxiglicose		
Timidina		Marcador de proliferação – timidina cinase
DOPA		
Benzazepinas		Antagonistas de D ₁
N-metil espiperona e deriva-		Receptores de do-

dos da mesma		pamina
benzamida racloprida; derivados de benzamida, por exemplo, faloprida, iodo benzamida; clozapina, quietapina		Receptores de D ₂
nomifensina, análogos substituídos de cocaína, por exemplo, derivados do tipo tropano de cocaína, metil fenidato		DAT
2β-carbometóxi-3β-(4-iodofenil)tropano	CIT	DAT
	CIT-FE, CIT-FM	DAT
altanserina, setoperona, que-tanserina		5-HT _{2A}
	McN5652, derivado de 403U76 ADAM, DASP, MADAM	5-HTT
análogos de acetilcolina	MP3A, MP4A, PMP; QNB, TKB, NMPB	receptores de acetilcolina
escopolamina, benzotropina		receptores de acetilcolina
flumazenil		receptor GABA
	RO-15-4513, FDG	receptor GABA
	PK-11195	receptor de benzodiazepina
análogos de xantina	CPFPX, MPDX	receptor de adenosina
carfentanila, diprenorfina		receptor de opioide

Ainda vários agentes de direcionamento de molécula pequena adicionais e os alvos dos mesmos são dados na Tabela 1 em W.D. Heiss e K. Herholz. *ibid.* e na Figura 1 em T. Higuchi, M. Schwaiger. *ibid.*

Biomoléculas preferidas adicionais são açúcares, oligossacarídeos, polissacarídeos, aminoácidos, ácidos nucleicos, nucleotídeos, nucleosídeos, oligonucleotídeos, proteínas, peptídeos, peptidomiméticos, anticorpos, aptâmeros, lipídeos, hormônios (esteroides e não-esteroides), neurotransmissores, fármacos (sintéticos ou naturais), agonistas e antagonistas de receptor, dendrímeros, fulerenos, partículas de vírus e outras moléculas/biomoléculas de direcionamento (por exemplo, moléculas de direcionamento a câncer).

P pode ser um peptídeo compreendendo de a partir de 4 a 100 aminoácidos em que os aminoácidos podem ser selecionados de aminoácidos naturais e não-naturais e também podem compreender aminoácidos naturais e não-naturais modificados.

Exemplos para peptídeos como agente de direcionamento (P) são, mas não estão limitados a, somatostatina e seus derivados e peptídeos relacionados, peptídeos específicos de receptor de somatostatina, neuropeptídeo Y e seus derivados e peptídeos relacionados, neuropeptídeo Y_1 e os seus análogos, bombesina e seus derivados e peptídeos relacionados, gastrina, peptídeo de liberação de gastrina e seus derivados e peptídeos relacionados, fator de crescimento epidermal (EGF de várias origens), fator de crescimento de insulina (IGF) e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\text{all}\beta_3$), agonistas e antagonistas de LHRH, fatores de crescimento transformantes, particularmente TGF- α ; angiotensina; peptídeos do receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) e os seus análogos; neurotensina e os seus análogos, hormônio de liberação de tirotrópina, peptídeo de ativação de adenilato ciclase da pituitária (PACAP) e os peptídeos relacionados do mesmo, quimiocinas, substratos e inibidores para metaloproteinase de matriz de superfície celular, prolactina e seus análogos, fator de necrose de tumor, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4 ou IL-6), interferons, peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e os peptídeos relacionados do mesmo.

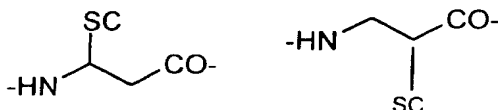
O agente de direcionamento mais preferido (P) pode ser selecionado do grupo compreendendo bombesina, somatostatina, neuropeptídeo Y_1 , peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Com mais preferência ainda o agente

de direcionamento (P) pode ser selecionado do grupo compreendendo bombesina, somatostatina, neuropeptídeo Y₁ e os análogos dos mesmos. Com mais preferência ainda o agente de direcionamento (P) pode ser bombesina e derivados, e peptídeos relacionados da mesma e os análogos da mesma.

- 5 A bombesina é um peptídeo de quatorze aminoácidos que é um análogo de peptídeo de liberação de Gastrina humano (GRP) que se liga com alta especificidade a receptores de GRP humanos presentes em tumor de próstata, tumor de mama e metástase. Em uma modalidade mais preferida, análogos de bombesina têm a sequência que segue tendo a fórmula III:
- 10 AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (tipo A) Fórmula III, com:
 T₁ = T₂ = H ou T₁ = H, T₂ = OH ou T₁ = CH₃, T₂ = OH
 AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)
 AA₂ = Trp, D-Trp
 AA₃ = Ala, Ser, Val
- 15 AA₄ = Val, Ser, Thr
 AA₅ = Gly, (N-Me)Gly
 AA₆ = His, His(3-Me), (N-Me)His, (N-Me)His(3-Me)
 AA₇ = Sta, análogos e isômeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ-substituídos
- 20 AA₈ = Leu, Cpa, Cba, CpnA, Cha, t-buGly, tBuAla, Met, Nle, iso-Bu-Gly

Em uma modalidade mais preferida, análogos de bombesina têm a sequência de fórmula IV que segue:

- AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (tipo B) Fórmula IV, com:
 T₁ = T₂ = H ou T₁ = H, T₂ = OH ou T₁ = CH₃, T₂ = OH
- 25 AA₁ = Gln, Asn ou Phe(4-CO-NH₂)
 AA₂ = Trp, D-Trp
 AA₃ = Ala, Ser, Val
 AA₄ = Val, Ser, Thr
 AA₅ = βAla, β²- e β³-aminoácidos conforme mostrado a seguir



em que SC representa uma cadeia lateral encontrada em aminoácidos pro-
teinogênicos e homólogos de aminoácidos proteinogênicos,

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

AA₇ = Phe, Tha, Nal,

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

Então, em uma modalidade ainda mais preferida da presente
invenção o agente de direcionamento (P) pode ser selecionado do grupo
compreendendo análogos de bombesina tendo a sequência III ou IV.

Em uma modalidade mais preferida, análogos de bombesina têm
10 as sequências que seguem:

	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
15	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
20	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
25	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
30	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- NH₂
 Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu- NH₂
 Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH₂
 5 Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH₂
 Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu- NH₂
 Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu- NH₂
 10 Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly- NH₂
 Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH₂
 Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH₂
 Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH₂
 Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH₂
 15 Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH₂
 Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH₂
 Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu- NH₂
 Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 20 Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu- NH₂
 Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-tbuGly- NH₂
 Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH₂
 25 Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH₂
 Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH₂
 Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH₂
 Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH₂
 Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 30 Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – ácido 4-amino-

5-metileptanoico -Leu- NH₂

Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – ácido 4-amino-5-metileptanoico -Cpa- NH₂

Então, a invenção refere-se também a análogos de bombesina que se ligam especificamente a receptores de GRP humano presentes em tumor de próstata, tumor de mama e metástase. Em uma modalidade preferida, os análogos de bombesina são peptídeos tendo sequências de Seq ID 1 a Seq ID 102 e de preferência têm uma delas. Com mais preferência um análogo de bombesina é adicionalmente marcado com o isótopo de flúor (F) em que isótopo de flúor (F) é selecionado de ¹⁸F ou ¹⁹F. Com mais preferência o análogo de bombesina é radiomarcado com ¹⁸F. O análogo de bombesina é de preferência radiomarcado usando o método de radiofluoração da presente invenção.

Em uma modalidade mais preferida, análogos de somatostatina têm as sequências que seguem:

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

Em uma modalidade mais preferida, os análogos do neuropeptídeo Y₁ têm as sequências que seguem:

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

(___ indica ponte dissulfeto)

Em uma modalidade mais preferida, peptídeo é tetrapeptídeo das sequências que seguem:

- 25 valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida
- valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida

Em uma modalidade preferida adicional da presente invenção, o agente de direcionamento P pode compreender uma composição de qualquer uma das moléculas bioativas acima mencionadas adequadas para se ligar a um sítio alvo junto com uma porção de reação que serve a ligação entre a molécula bioativa e o resto do composto da invenção (Fórmulas I, II, III), em que a porção de reação é selecionado de -NR⁴, -NR⁴-(CH₂)_n-, -O-

$(\text{CH}_2)_n$ - ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -, em que R^4 é hidrogênio ou alquila e n é um inteiro de a partir de 1 a 6 e em que a molécula bioativa adequada é selecionada de peptídeo, peptidomimético, oligonucleotídeo ou molécula pequena.

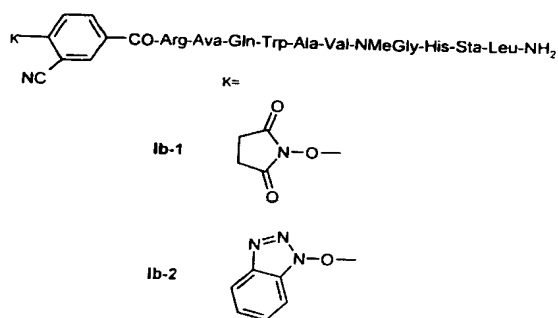
5 Em uma modalidade preferida **P** é NR^7 -peptídeo, ou $-(\text{CH}_2)_n$ -peptídeo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -peptídeo ou $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -peptídeo, NR^7 - molécula pequena, ou $-(\text{CH}_2)_n$ - molécula pequena, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ - molécula pequena ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ - molécula pequena, NR^7 - oligonucleotídeo ou $-(\text{CH}_2)_n$ - oligonucleotídeo, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ - oligonucleotídeo ou $-\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ - oligonucleotídeo, em que n é um inteiro de a partir de 1 a 6.

10 Em uma modalidade mais preferida **P** é $-\text{NR}^4$ -peptídeo, $-(\text{CH}_2)_n$ -peptídeo, em que n é um inteiro de a partir de 1 a 6.

Em outra modalidade mais preferida **P** é $-\text{NR}^4$ -oligonucleotídeo ou $-(\text{CH}_2)_n$ -oligonucleotídeo, em que n é um inteiro de a partir de 1 a 6.

15 Em outra modalidade preferida, **P** é $-\text{NR}^4$ -molécula pequena ou $-(\text{CH}_2)_n$ -molécula pequena, em que n é um inteiro de a partir de 1 a 6.

Em uma modalidade preferida, o precursor (Fórmula I) para um método de radiomarcagem de etapa única pode ser o análogo de bombesina precursor que segue:



20 Em uma modalidade preferida, o precursor (Fórmula I) é um do análogo de peptídeo precursor que segue:

- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil- β -alanil-fenilalanil-glicina amida,
- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil- β -alanil-histidil(π -Me)-glicina amida,
- 25 • 3-ciano-4-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ilóxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida,

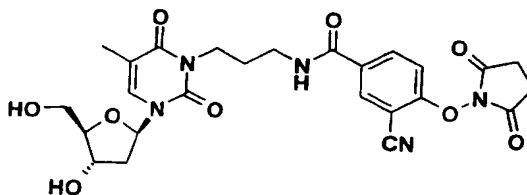
- 4-(benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-valil- β -alanil-fenilalanil-glicina amida,
- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 5 • 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 10 • 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 15 • 3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 3-Cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 • 3-Cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂.

Em uma modalidade preferida adicional o agente de direcionamento (P) pode ser selecionado do grupo compreendendo oligonucleotídeos compreendendo de a partir de 4 a 100 nucleotídeos.

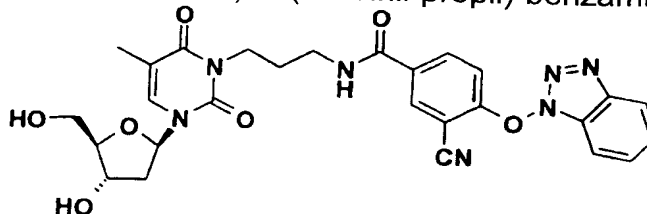
Oligonucleotídeo preferido é TTA1 (vide parte experimental).

Em uma modalidade preferida, o precursor (Fórmula I) é um dos precursores que seguem com molécula pequena:

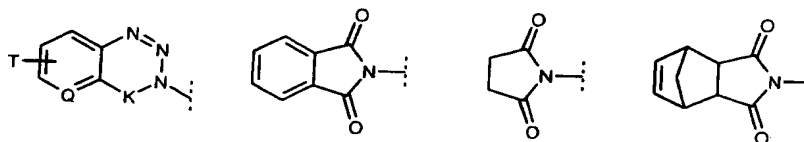
3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



3-Ciano-4-(benzotriazol-1-ilóxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



Em modalidades preferidas de compostos tendo a fórmula química geral I, o grupo de saída LG é selecionado do grupo compreendendo



em que

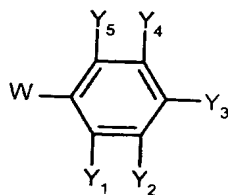
- 5
- T é H ou Cl,
 - Q é CH ou N,
 - K está ausente ou é C=O.

Em uma modalidade mais preferida LG é selecionado do grupo compreendendo



- 10
- O composto de acordo com a fórmula I serve como um precursor do composto de acordo com a fórmula II, em que o grupo de saída LG-O é substituído em uma reação de marcação com um isótopo de flúor, com mais preferência com um ^{18}F ou ^{19}F com mais preferência ainda com um ^{18}F .

- 15
- Em um **segundo aspecto**, a presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula química geral II,



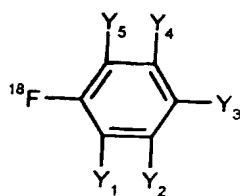
(II)

em que os resíduos e substituintes -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ e -Y⁵ têm o mesmo significado que mostrado acima para compostos tendo a fórmula química geral I. Isto inclui em particular todas as modalidades preferidas mencionadas acima com relação aos resíduos e substituintes -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ e -Y⁵, -A-, -B-, -D- e -P

e a sais farmacologicamente aceitáveis, ácidos, hidratos, ésteres, amidas, solvatos e profármacos dos mesmos inorgânicos ou orgânicos.

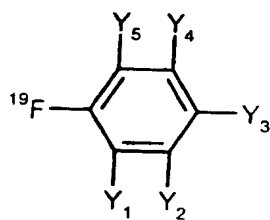
W é um isótopo de flúor (F) selecionado de isótopo de flúor radioativo ou não-radioativo. O isótopo de flúor radioativo é selecionado de ¹⁸F. O isótopo de flúor "frio" não-radioativo é selecionado de ¹⁹F.

Se W for de preferência ¹⁸F, o composto da invenção tendo a fórmula química geral II sendo radiofarmacologicamente marcado com ¹⁸F tem a fórmula química geral que seguem IIA:



IIA

Com mais preferência, quando W = ¹⁹F então o composto tendo a fórmula química geral II tem a fórmula química geral IIB:



IIB

Em uma modalidade preferida de compostos de fórmula III, -Y¹, -Y², -Y³, -Y⁴ e -Y⁵ são independentemente um do outro selecionados de -H, -

CN e -Cl.

Em uma modalidade mais preferida, $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ são independentemente um do outro CN ou Cl.

Em uma modalidade preferida, o composto de fórmula II marcado com ^{18}F ou ^{19}F é selecionado da lista que segue, em que o agente de direcionamento (P) é selecionado de peptídeo, peptidomimético, molécula orgânica ou oligonucleotídeo menor e toda forma preferida revelada acima.

Com mais preferência o agente de direcionamento (P) de composto de fórmula II é um análogo de bombesina:

- 10 • IIA-a-1 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-2 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-3 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
15 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-4 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-5 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 • IIA-a-6 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-7 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- IIA-a-8 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-
25 FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIA-a-9 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-10 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 30 • IIA-a-11 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-12 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

- His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIA-a-13 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIA-a-14 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 5 His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIA-a--15 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIA-a-16 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 10 • IIA-a-17 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIA-a-18 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-LeuNH₂,
 - IIA-a-19 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-
- 15 NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIA-a-20 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIA-a-21 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 • IIA-a-22 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-23 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-24 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 25 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-25 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-26 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 30 • IIB-a-27 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂,
- IIB-a-28 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-

- MeHpA-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-29 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-30 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
 - IIB-a-31 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-32 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-33 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-34 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-35 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-36 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
 - IIB-a-37 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-38 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-39 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-40 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-41 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-42 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-43 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
 - IIB-a-44 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-

- His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-45 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-46 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-47 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-48 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IB-a-49 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-50 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-51 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH₂,
 - IIB-a-52 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-53 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-54 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-55 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-56 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH₂,
 - IIB-a-57 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH₂,
 - IIB-a-58 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-59 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-

- Tha-NH₂,
- IIB-a-60 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH₂,
 - IIB-a-61 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH₂,
 - 5 • IIB-a-62 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-63 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH₂,
 - 10 • IIB-a-64 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-65 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-66 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu-NH₂,
 - 15 • IIB-a-67 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-68 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
 - 20 • IIB-a-69 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-70 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu-NH₂,
 - IIB-a-71 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βHlle-tbuGly-NH₂,
 - 25 • IIB-a-72 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-73 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH₂,
 - 30 • IIB-a-74 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
 - IIB-a-75 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-

- His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH₂,
- 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 5 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-1 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 10 • IIB-a--2 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-3 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-4 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 15 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-5 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-6 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 • IIB-a-7 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- IIB-a-8 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-9 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-
- 25 Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-10 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-11 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 30 • IIB-a-12 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-13 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

- His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-14 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-15 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 5 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-16 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-17 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 10 • IIB-a-18 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-19 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-20 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-
- 15 Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-21 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-22 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 20 • IIB-a-23 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-24 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-25 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-
- 25 Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-26 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-27 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂,
- 30 • IIB-a-28 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-29 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-

- Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-30 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
 - IIB-a-31 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-
- 5 Leu-NH₂,
- IIB-a-32 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-33 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂,
- 10 • IIB-a-34 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-35 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-36 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-
- 15 NH₂,
- IIB-a-37 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-38 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 • IIB-a-39 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-40 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 - IIB-a-41 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
- 25 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-42 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-43 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
- 30 • IIB-a-44 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-45 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-

- His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-46 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-47 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-
5 Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-48 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-
Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-
MeHpA-Cpa-NH₂,
 - 10 • IIB-a-49 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-
Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-50 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-
MeHpA-Leu-NH₂,
 - IIB-a-51 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-
15 AHMHxA -Leu-NH₂,
 - IIB-a-52 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-
Cpa-NH₂,
 - IIB-a-53 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-
Cpa-NH₂,
 - 20 • IIB-a-54 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-
Leu-NH₂,
 - IIB-a-55 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-
NH₂,
 - IIB-a-56 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-
25 NH₂,
 - IIB-a-57 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-
NH₂,
 - IIB-a-58 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-
tbuGly-NH₂,
 - 30 • IIB-a-59 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-
Tha-NH₂,
 - IIB-a-60 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-

- Nle-NH₂,
- IIB-a-61 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-62 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-
5 tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-63 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-
tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-64 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-
Cpa-NH₂,
 - 10 • IIB-a-65 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-
Leu-NH₂,
 - IIB-a-66 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-
Leu-NH₂,
 - IIB-a-67 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu-
15 NH₂,
 - IIB-a-68 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu-
NH₂,
 - IIB-a-69 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu-
NH₂,
 - 20 • IIB-a-70 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu-
NH₂,
 - IIB-a-71 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βHle-
tbuGly-NH₂,
 - IIB-a-72 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
25 His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-73 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
His-Sta-Cpa-NH₂,
 - IIB-a-74 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
His-Sta-tbuAla-NH₂,
 - 30 • IIB-a-75 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH₂.
 - 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-

His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

- 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

- 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-
5 Sta-Leu-NH₂.

Em uma modalidade preferida, o radiofarmacêutico marcado com ¹⁸F ou ¹⁹F é selecionado da lista que segue, em que o agente de direcionamento (P) é um análogo de somatostatina:

- IIA-a-76: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-[-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-
10 Lys-Thr].

- IIA-a-77: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys].

- IIB-a-76: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-[-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr].

- IIB-a-77: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys].
15

Em uma modalidade preferida, o radiofarmacêutico marcado com ¹⁸F ou ¹⁹F é selecionado da lista que segue, em que o agente de direcionamento (P) é um análogo de neuropeptídeo Y₁:

- IIA-a-78: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂
20

- IIA-a-79: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂

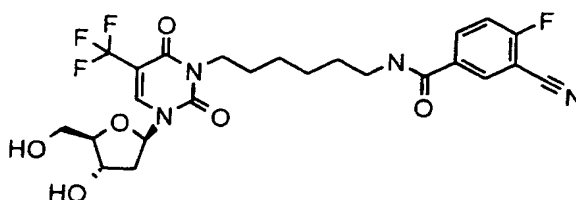
- IIA-a-78: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂
25

- IIA-a-79: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂

Em uma modalidade preferida, o radiofarmacêutico marcado com ¹⁸F ou ¹⁹F é selecionado da lista que segue, em que o agente de direcionamento (P) é um tetrapeptídeo:

3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [¹⁹F],

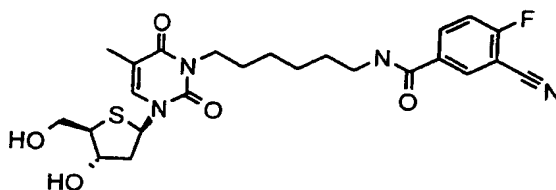
3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [¹⁸F],



em que F é ^{18}F ou ^{19}F ;

3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,

3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,



em que F é ^{18}F ou ^{19}F ,

- 5 3-Ciano-4-flúor[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidróxi-5-hidroxi-metil-tetra-hidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-di-hidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;
 3-Ciano-4-flúor[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidróxi-5-hidroxi-metil-tetra-hidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6,dioxo-3,6-di-hidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;
 3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH₂,
- 10 4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGli-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 3-CF₃,4-F-Benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGli-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-NMeGli-His-Sta-Leu-NH₂, em
 que F é ^{18}F ou ^{19}F .

- 15 Em um terceiro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de preparação de um composto tendo a fórmula química geral II (método de fluoração) usando um agente de fluoração adequado. O método compreende a etapa (única) de acoplamento de um composto tendo a fórmula química geral I com um isótopo de flúor, com mais preferência com um derivado
- 20 de isótopo de flúor radioativo ou não-radioativo ("frio"), com mais preferência ainda com ^{18}F ou ^{19}F respectivamente e com mais preferência com ^{18}F (radiofluoração). No último caso o reagente para converter o composto tendo a fórmula química geral I no composto tendo a fórmula química geral II é um agente de fluoração. Com mais preferência o composto tendo a fórmula

química geral II pode em seguida ser convertido em sais farmaceuticamente aceitáveis de ácidos inorgânicos ou orgânicos dos mesmos, hidratos, complexos, ésteres, amidas, solvatos e pró-fármacos dos mesmos se desejado. Os reagentes, solventes e condições que podem ser usados para esta fluo-
5 ração são comuns e bem-conhecidos da pessoa versada na técnica. Vide, por exemplo, *J. Fluorine Chem.*, 27, (1985):117-191.

Em uma modalidade preferida do método, o composto tendo a fórmula química geral I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis de ácidos inorgânicos e orgânicos dos mesmos, hidratos, complexos, ésteres, amidas,
10 solvatos e profármacos dos mesmos é qualquer composto acima descrito para obtenção de qualquer composto preferido tendo a fórmula química geral II, mais especificamente qualquer composto preferido tendo as Fórmulas químicas gerais IIA e IIB, ou sal farmaceuticamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo conforme acima descrito.

15 Em um método preferido de preparação de um composto tendo a fórmula química geral II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto tendo a fórmula química geral I é realizada em uma temperatura em ou abaixo de 90°C.

20 Em um método preferido de preparação de um composto de fórmula II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto de fórmula I é realizada em uma temperatura selecionada de uma faixa de a partir de 10°C a 90°C.

25 Em uma modalidade preferida, o método de fluoração com mais preferência radiofluoração acontece em uma temperatura de reação de a partir da temperatura ambiente até 80°C.

Em um método preferido de preparação de um composto de fórmula II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto de fórmula I é realizada em uma temperatura selecionada de uma faixa de a partir de 10°C a 70°C.

30 Em um método preferido de preparação de um composto de fórmula II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto de fórmula I é realizada em uma temperatura selecionada de uma

faixa de a partir de 30°C a 60°C.

Em um método preferido de preparação de um composto de fórmula II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto de fórmula I é realizada em uma temperatura selecionada de uma
5 faixa de a partir de 45 a 55°C.

Em um método preferido de preparação de um composto de fórmula II, a etapa de fluoração com mais preferência radiofluoração de um composto de fórmula I é realizada em uma temperatura a 50°C.

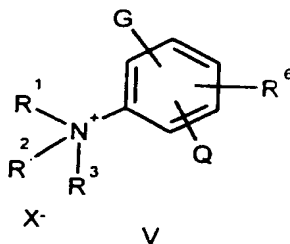
Com mais preferência, o derivado do isótopo de flúor radioativo
10 é 4, 7, 13, 16, 21, 24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosano K¹⁸F (sal de éter coroa Kryptofix K18F), K¹⁸F, H¹⁸F, KH¹⁸F₂, Cs¹⁸F, Na¹⁸ para sal de tetraalquilamônio de ¹⁸F (por exemplo, fluoreto de [F-18]tetrabutilamônio). Com mais preferência, o derivado de isótopo de flúor radioativo é K¹⁸F, H¹⁸F ou KH¹⁸F₂.

15 Em uma modalidade preferida, o agente de fluoração é um isótopo de flúor não-radioativo. Com mais preferência, o isótopo de flúor não-radioativo é derivado de ¹⁸F, com mais preferência ¹⁹F.

Em uma modalidade preferida os solventes usados no presente método podem ser DMF, DMSO, MeCN, DMA, DMAA, ou mistura dos mes-
20 mos, de preferência o solvente é DMSO.

Um novo método é assegurado em que o produto final é preparado em uma etapa única a partir do precursor. Apenas uma etapa de purificação é necessária deste modo a preparação pode ser realizada em um tempo curto (considerando a meia-vida de ¹⁸F). Em uma preparação de grupo
25 prostético típico, com muita frequência temperaturas de 100°C e acima são empregadas. A invenção provê métodos para realizar a preparação em temperaturas (80°C ou abaixo) que preservam as propriedades biológicas do produto final. Adicionalmente, etapa de purificação única é realizada, deste modo a preparação pode ser realizada em um tempo curto (considerando a
30 meia-vida de ¹⁸F).

Em um décimo aspecto a presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula química geral V:



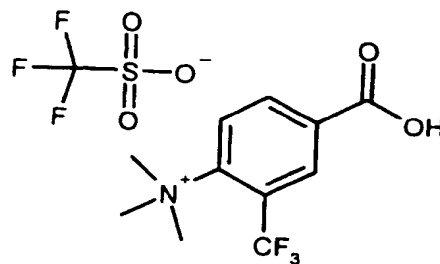
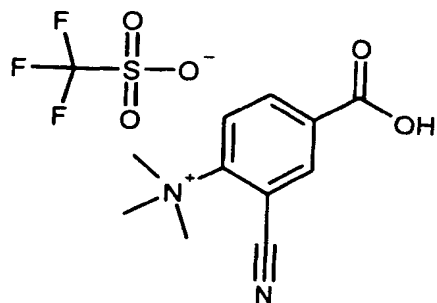
em que N^+ (R^1) (R^2) (R^3), X^- , $-G$ e $-Q$ têm o significado conforme mostrado acima para compostos tendo a fórmula química geral I. Isto inclui em particular todas as modalidades preferidas mencionadas acima com relação ao resíduo e substituintes R^1 , R^2 , R^3 , X^- , $-G$ e $-Q$, e todos os resíduos usados para definir esses resíduos e substituintes, tal como R^4 , R^5 e similar; R^6 é $C(O)OH$.

Em uma modalidade preferida de compostos de fórmula V, $-G$ e $-Q$ são independentemente um do outro selecionados de $-H$, $-CN$, CF_3 e $-Cl$.

Em uma modalidade mais preferida de compostos de fórmula V, $-G$ e $-Q$ são independentemente um do outro H , $-CF_3$ ou CN .

Em uma modalidade ainda mais preferida de compostos de fórmula V, $-G$ e $-Q$ são independentemente um do outro H , $-CF_3$ ou $-CN$, enquanto pelo menos um membro do grupo compreendendo $-G$ ou $-Q$ é $-CF_3$ ou $-CN$.

Compostos preferidos de fórmula VI são selecionados do grupo compreendendo

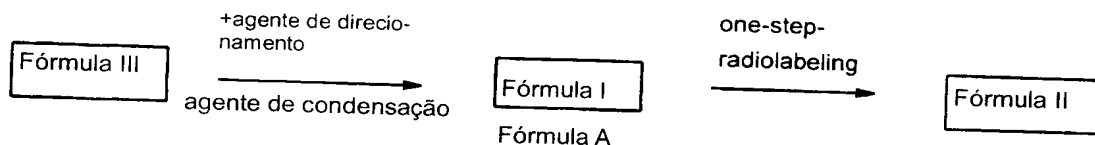


Trifluór-metanossulfonato(4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio

Trifluór-metanossulfonato(4-carbóxi-2-trifluorometil-fenil)-trimetil-amônio

Compostos de fórmula V são adequados para serem acoplados a agentes de direcionamento para compostos de fórmula I que são materiais de partida para a reação de radiomarcagem para compostos de fórmula I ou

Fórmula A.



Em um décimo primeiro aspecto a presente invenção refere-se a um método para sintetizar compostos de fórmula I (Fórmula A) em que K é LG-O a partir de compostos de fórmula V. O método para obtenção de um composto de fórmula I compreende a etapa de reação de um composto de fórmula V com um agente de direcionamento, um agente de condensação e um nucleófilo em que o agente de direcionamento é selecionado de peptídeo, peptidomimético, molécula ou oligonucleotídeo orgânico menor, agente de condensação é selecionado de DCC, DIC, HBTU, HATU ou TNTU e nucleófilo é selecionado de HOBt, HOAt, HOSu ou N-hidróxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida ou LG-OH (LG é conforme acima definido).

O agente de condensação para o propósito da presente invenção é uma substância química capaz de reagir com um ácido carboxílico e uma amina para resultar na amida carboxílica correspondente, enquanto o hidrato do agente de condensação é formado como um subproduto. O termo agente de condensação refere-se a agentes de acoplamento, que são geralmente usados em química de peptídeo para a formação de ligações de peptídeo e que são bem-conhecidos da pessoa versada na técnica (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach*, Editado por W.C. Chan e 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).

Exemplos de agentes de condensação são DCC, DIC, HBTU, HATU, TNTU e outros mencionados nas publicações acima referidas.

O nucleófilo para o propósito da presente invenção é um grupo de átomos capazes de formar uma ligação química com seu par de reação através de doação de ambos elétrons de ligação. Mais precisamente, neste contexto o nucleófilo é um derivado de N-hidróxi ou seu ânion, que é capaz de substituir um grupo trimetilamônio aromático durante uma reação de for-

mação de ligação de peptídeo típica (*Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach*, Editado por W.C. Chan e P.D. White, Oxford University Press, 2000; *Peptide Coupling Reagents: Names, Acronyms and References*, Technical Reports, Vol. 4, Albany Molecular Research, Inc., 1999). Exemplos representativos para tais nucleófilos são os aditivos de ativação geralmente usados em síntese de peptídeo HOBt, HOAt, HOSu ou N-hidróxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida.

Compostos de fórmula V podem ser condensados para agentes de direcionamento equipados com ou sem um espaçador para obter compostos de fórmula I conforme acima definido (Fórmula A) usando agentes de condensação típicos que são conhecidos por pessoas versadas na técnica. Agentes de condensação adequados são, por exemplo, DCC, DIC e tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetóxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilpiperidínio (*J. AM. Chem. Soc.* 2005, 127, 48, 16912-16920). Exemplos de tal reação são mostrados nos esquemas 3 e 4.

Exemplo para Marcação:

¹⁸F-Fluoreto (até 40 GBq) foi azeotropicamente seco na presença de Kryptofix 222 (5 mg em 1,5 ml de MeCN) e carbonato de céσιο (2,3 mg em 0,5 ml de água) através de aquecimento sob uma corrente de nitrogênio a 110-120°C por 20-30 minutos. Durante este tempo, 3 x 1 ml de MeCN foram adicionados e evaporados. Após secagem, uma solução do precursor (2 mg) em 150 µl de DMSO foi adicionada. O recipiente de reação foi vedado e aquecido a 50-70°C por 5-15 minutos para realizar marcação. A reação foi esfriada para temperatura ambiente e diluída com água (2,7 ml). A mistura de reação bruta foi analisada usando uma HPLC analítica. O produto foi obtido através de radio HPLC preparativa para dar o peptídeo marcado com ¹⁸F desejado.

Em um quarto aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição compreendendo um composto tendo a fórmula química geral I ou II, mais especificamente Fórmulas IIA e IIB, ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo e compreendendo ainda um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmaceuti-

camente aceitável. Veículos, diluentes, excipientes ou adjuvantes farmacologicamente aceitáveis podem incluir qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos, inibidores de enzima, ligantes de transferência tal como glucoptonato, tartarato, citrato ou manitol e similar. Tais composições podem ser formuladas como solução aquosa estéril, livre de pirogênio, parenteralmente aceitável que pode ser opcionalmente fornecida em forma liofilizada. A composição da invenção pode ser provida como componentes de kits que podem incluir tampões, frascos adicionais, instruções para uso e similar.

Em um quinto aspecto, a presente invenção refere-se a um método de imagem de doenças, em que o método compreende introdução em um paciente de uma quantidade detectável de um composto marcado tendo a fórmula química geral III, mais especificamente tendo a fórmula química geral IIA, ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou pró-farmacológico do mesmo.

Em um sexto aspecto, a presente invenção refere-se a um kit compreendendo um frasco vedado contendo uma quantidade predeterminada de um composto de acordo com a fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo e opcionalmente um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmacologicamente aceitável. Com mais preferência, a presente invenção refere-se a um kit compreendendo um composto ou composição, conforme definido acima, em forma de pó, e um recipiente contendo um solvente apropriado para preparação de uma solução do composto ou composição para a administração do mesmo a um animal, incluindo um ser humano.

Em um sétimo aspecto, a presente invenção refere-se a um composto tendo a fórmula química geral I ou II, mais especificamente Fórmulas IIA e IIB, ou um sal, farmacologicamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo para uso como medicamento ou como agente de imagem de diagnóstico, com mais preferência para uso como agente de imagem para tomografia de emissão de positron (PET).

Em um oitavo aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de

um composto tendo a fórmula química geral I ou II, mais especificamente Fórmulas IIA e IIB, ou um sal, farmacologicamente aceitável, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo para fabricação de um medicamento ou para a fabricação de um agente de imagem de diagnóstico. Em uma
5 modalidade mais preferida o uso refere-se a um medicamento ou um agente de imagem de diagnóstico para tratamento ou imagem de tomografia de emissão de positron (PET), respectivamente. Em uma modalidade ainda mais preferida, o uso serve para imagem de tecido em sítio alvo através do agente de direcionamento.

10 Os compostos da invenção são úteis para imagem de uma variedade de cânceres incluindo, mas não limitado a: carcinoma tal como bexiga, mama, cólon, rim, fígado, pulmão, incluindo câncer de pulmão de célula pequena, esôfago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, tireoide, próstata e pele, tumores hematopoiéticos de linhagem linfóide e mielóide, tumores de origem mesenquimal, tumores dos sistemas nervosos central
15 e periférico, outros tumores, incluindo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocarcinoma, câncer folicular da tireoide e sarcoma de Kaposi.

20 Com mais preferência, o uso não é apenas para imagem de tumores, mas também para imagem de doenças inflamatórias e/ou neurodegenerativas, tal como esclerose múltipla ou mal de Alzheimer, ou imagem de doenças associadas com angiogênese, tal como crescimento de tumores sólidos, e artrite reumatoide.

25 Mais especificamente, até o ponto que o composto tendo a fórmula química geral A compreende bombesina ou análogos de bombesina, este composto se liga especificamente a receptores de GRP humano presentes em tumor de próstata, tumor de mama e metástase.

30 Ainda, os compostos tendo a fórmula química geral II, em que W é ^{18}F ou outros elementos de halogênio não-radioativos ("frios") podem ser usados em ensaios biológicos e identificação cromatográfica. Com mais preferência, a invenção refere-se ao uso de um composto tendo a fórmula química geral A para a fabricação de um composto tendo a fórmula química

geral IIB como um agente de medição.

Os compostos tendo as Fórmulas químicas gerais I e II e os respectivos sais, hidratos, ésteres, amidas, solvatos ou profármacos farmacologicamente aceitáveis dos mesmos da invenção podem ser quimicamente sintetizados *in vitro*. No caso de P ser selecionado para ser um peptídeo, tais peptídeos podem geralmente vantajosamente ser preparados em um sintetizador de peptídeo. De preferência, quando B-D é uma sequência de aminoácidos e P é um peptídeo e ambos juntos estão formando um peptídeo de fusão, o dito peptídeo de fusão pode ser sintetizado sequencialmente, isto é, a parte compreendendo a sequência de aminoácido B-D e o agente de direcionamento P pode ser obtida subsequentemente adicionando derivados de aminoácido ativados e protegidos adequados ou sequências de aminoácido pré-formuladas à cadeia de aminoácido em formação. Para detalhes quanto à síntese de peptídeo poder ser feita referência a, por exemplo, B. Gutte, "Peptides: Synthesis, Structures and Applications", Academic Press, 1995; X.C. Chan e outros. "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University, 2000; J. Jones "Amino Acid and Peptide Synthesis", 2ª ed., Oxford University Press, 2002; M. Bodanszky e outros, "Principles of Peptide Synthesis", 2ª ed., Springer, 1993.

Os compostos radioativamente marcados tendo a fórmula química geral II provida pela invenção podem ser administrados intravenosamente com qualquer carreador farmacologicamente aceitável, por exemplo, com meio convencional tal como um meio salino aquoso, ou em meio de plasma sanguíneo, como uma composição farmacêutica para injeção intravenosa. Tal meio pode também conter materiais farmacêuticos convencionais tal como, por exemplo, sais farmacologicamente aceitáveis para ajustar a pressão osmótica, tampões, conservantes e similar. Dentre os meios preferidos estão solução salina normal e plasma. Veículos farmacologicamente aceitáveis adequados são conhecidos da pessoa versada na técnica. Com relação a isso referência pode ser feita a, por exemplo, *Remington's Practice of Pharmacy*, 11ª ed., e em *J. of Pharmaceutical Science & Technology*, Vol. 52, No. 5. Set-Out., p. 238-311 vide tabela páginas 240 a 311, ambas as publicações

incluídas aqui a título de referência.

A concentração do composto tendo a fórmula química geral II e o carreador farmacologicamente aceitável, por exemplo, em um meio aquoso, varia com o campo particular de uso. Uma quantidade suficiente está presente no carreador farmacologicamente aceitável quando visualização satisfatória do alvo de imagem (por exemplo, um tumor) é conseguida.

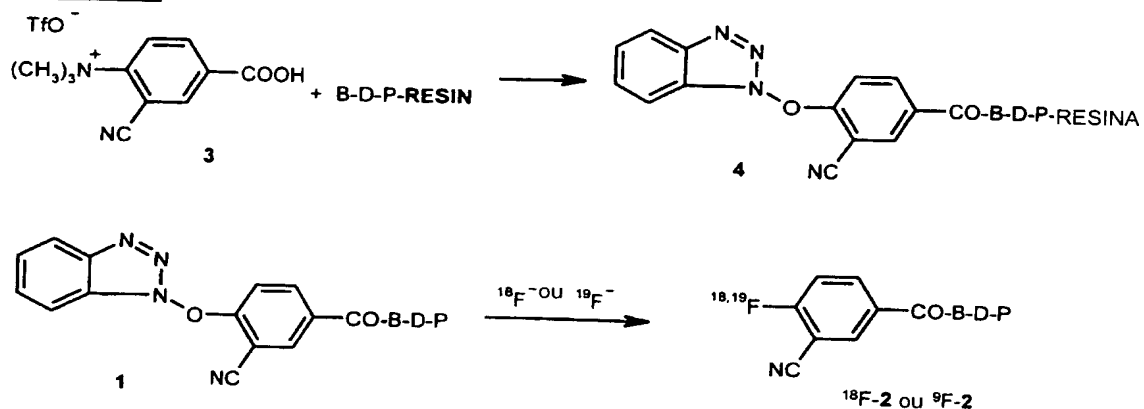
De acordo com a presente invenção, os compostos radiomarcados tendo a fórmula química geral II ou como um complexo neutro ou como um sal com um contra-íon farmacologicamente aceitável são administrados em uma dose injetável unitária única. Qualquer um dos veículos comuns conhecidos daqueles versados na técnica, tal como solução salina estéril ou plasma, pode ser utilizado após radiomarcagem para preparação da solução injetável para diagnosticamente obter imagem de vários órgãos, tumores e similar de acordo com a invenção. Em geral, a dose unitária a ser administrada para um agente de diagnóstico tem uma radioatividade de cerca de 0,1 mCi a cerca de 100 mCi, de preferência 1 mCi a 20 mCi. Para um agente radioterapêutico, a radioatividade da dose unitária terapêutica é cerca de 10 mCi a 700 mCi, de preferência 50 mCi a 400 mCi. A solução a ser injetada em dosagem unitária é de a partir de cerca de 0,01 ml a cerca de 30 ml. Para propósitos de diagnóstico após administração intravenosa, imagem do órgão ou tumor *in vivo* pode acontecer em uma questão de alguns minutos. De preferência, imagem acontece entre dois minutos e duas horas, após injeção no paciente. Na maioria dos casos, uma quantidade suficiente da dose administrada vai acumular na área a ter a imagem feita dentro de cerca de 0,1 de uma hora para permitir a realização de imagens cintigráficas. Qualquer método convencional de imagem cintigráfica para propósitos de diagnóstico pode ser usado de acordo com a presente invenção.

Em geral, compostos tendo a fórmula química geral II podem ser gerados a partir de compostos tendo a fórmula química geral I através de marcação dos compostos tendo a fórmula química geral I com isótopo de flúor, com mais preferência com ^{18}F , ou ^{19}F , e com mais preferência com ^{18}F . Métodos e condições para tais reações de marcação são bem-conhecidos

da pessoa versada na técnica (F. Wust, C. Hultsch, R. Bergmann, B. Johannsen e T. Henle, *Appl. Radiat. Isot.*, 59, 43-48 (2003); Y.S. Ding, C.Y. Shiue, J.S. Fowler, A.P. Wolf e A. J. Plenevaux, *Fluorine Chem.*, 48, 189-205 (1990).

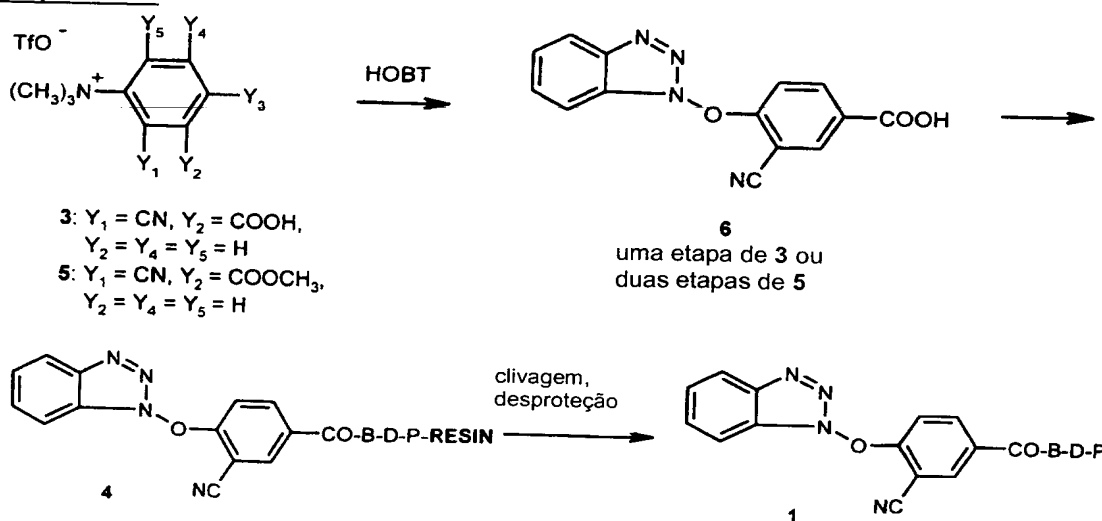
5 O Esquema 3 ilustra uma via sintética geralmente aplicável para
geração de um composto tendo a fórmula química geral I e uma radiomarca-
ção subsequente deste composto com, por exemplo, ^{18}F ou ^{19}F a fim de
chegar a um composto tendo a fórmula química geral II. O Esquema 3 mos-
tra a formação de uma porção aromática substituída com O-benzotriazolila
10 conectada a um peptídeo, composto **1**, que deve ser compreendido como
um representativo geral de qualquer composto tendo a fórmula química geral
I, e subsequente radiomarcagem direta com relação ao composto **2** marcado
com ^{18}F ou ^{19}F correspondente, respectivamente, que representa um com-
posto tendo a fórmula química geral II. O Composto **1**, contendo uma porção
15 O-benzotriazol, é preparado através de acoplamento mediado por 1-
hidroxibenzotriazol de ácido trimetilamônio benzoico, composto **3**, a um pep-
tídeo protegido ligado à resina com o deslocamento concomitante de trimeti-
lamônio com O-benzotriazol. O Composto **1** foi obtido através da clivagem a
partir da resina de acordo com métodos bem-conhecidos em química de
20 peptídeo (W.C. Chan e P.D. White (Editores) "Fmoc Solid Phase Peptide
Synthesis", Oxford University Press (2000) e referências nele). A porção o-
xabenzotriazol pode ser deslocada por ^{18}F ou ^{19}F sob condições padrão (F.
Wust, C. Hultsch, R. Bergman, B. Johannsen e T. Henle, *Appl. Radiat. Isot.*,
59, 43-48 (2003); Y.S. Ding, C.Y. Shiue, J. S. Fowler, A. P. Wolf e A. J. Ple-
25 nevaux, *Fluorine Chem.*, 48, 189-205 (1990). A porção oxabenzotriazol pode
ser também substituída com flúor frio (^{19}F). Em geral, este método é aplicá-
vel à geração de todos os compostos tendo a fórmula química geral I e à
subsequente radiomarcagem de tais compostos a fim de chegar a todos os
compostos tendo a fórmula química geral II.

Esquema 3



O Esquema 4 mostra um método alternativo para geração de um composto tendo a fórmula química geral I. De acordo com este método, ácido 4-oxobenzotriazolilbenzoico, composto **6**, pode ser preparado independentemente, e é acoplado mais tarde ao terminal de B-D-P ligado à resina. O Composto **1**, que deve ser compreendido como um representativo geral de qualquer composto tendo a fórmula química geral I, foi obtido através de clivagem a partir da resina de acordo com métodos bem-conhecidos em química de peptídeo. Em geral este método é aplicável à geração de todos os compostos tendo a fórmula química geral I.

Esquema 4

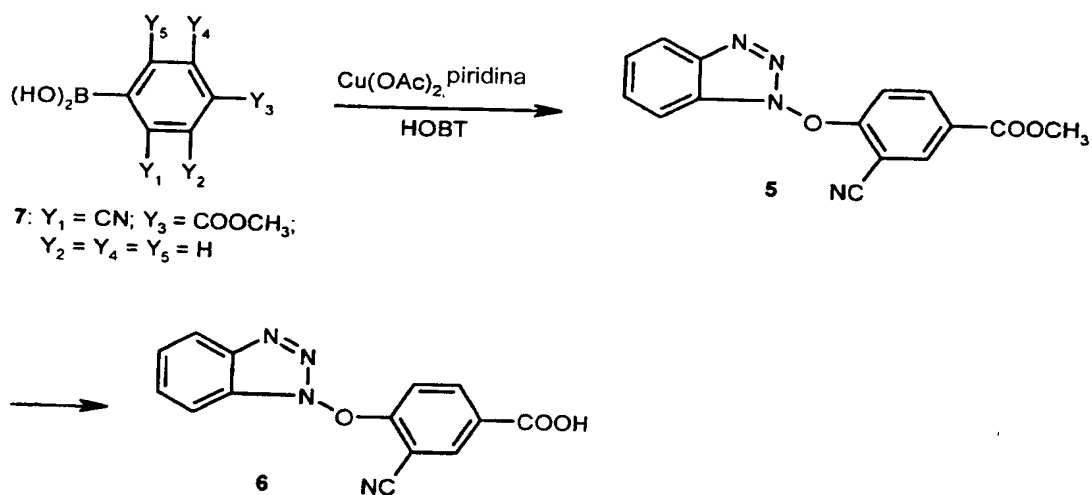


A invenção refere-se também a dois outros métodos independentes para a preparação de compostos tendo a fórmula química geral I. Esses métodos são ilustrados nos Esquemas 5 e 6. Novamente, esses mé-

todos são aplicáveis à geração de todos os compostos tendo a fórmula química geral I.

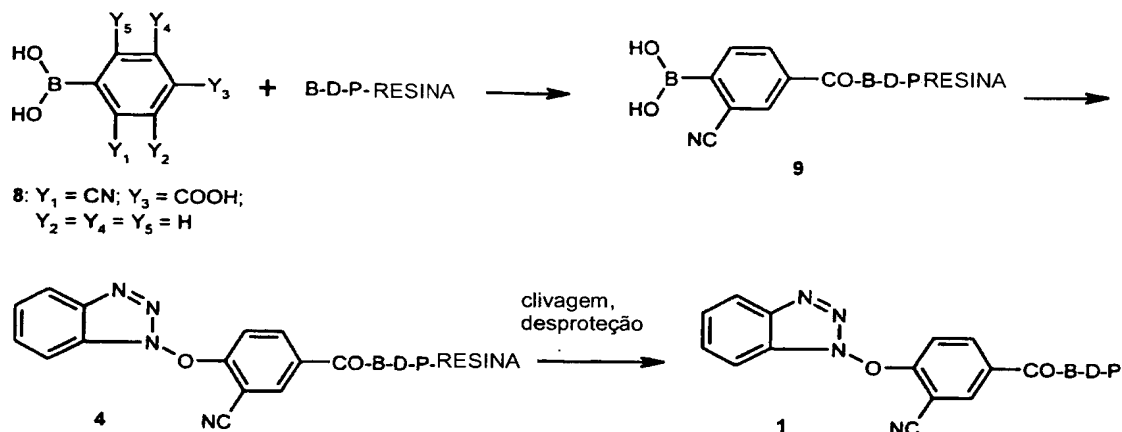
O intermediário **6** pode ser também preparado a partir dos ácidos borônicos **7** correspondentes através de deslocamento promovido por cobre, de acordo com, por exemplo, o método geral descrito em P.Y.S. Lam, G. Charles, C.G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Kristin, K.M. Averill, M. T. Chan, A. Combs. "Cooper Promoted Aryl/Saturated Heterocyclic C-N Bond Cross-Coupling with Arylboronic Acid and Arylstannane", *SynLett.*, 5, 674 (2000).

10 Esquema 5



O composto **6** é convertido no composto **1**, que deve ser compreendido como um representativo geral de qualquer composto tendo a fórmula química I, conforme mostrado no Esquema 4.

15 O composto **1**, que deve ser compreendido como um representativo geral de qualquer composto tendo a fórmula química geral I, pode ser também preparado em fase sólida conforme mostrado no Esquema 6.

Esquema 6

Sem elaboração adicional, acredita-se que um versado na técnica pode, usando a descrição precedente, utilizar a presente invenção até seu grau mais amplo. As modalidades específicas preferidas que seguem devem então ser consideradas como meramente ilustrativas e não limitativas do restante da descrição de modo algum. Os Exemplos que seguem podem ser repetidos com sucesso similar substituindo os reagentes e/ou condições de operação usados nos exemplos anteriores por aqueles geralmente ou especificamente descritos da presente invenção.

EXEMPLOS

Os compostos tendo a fórmula química geral I da presente invenção podem ser sintetizados dependendo da natureza da porção LG-O- $(\text{C}_6\text{Y}^1\text{Y}^2\text{Y}^3\text{Y}^4)$ - (??). A porção de peptídeo de -A-B-D-P pode ser convenientemente preparada de acordo com técnicas geralmente estabelecidas conhecidas no campo de síntese de peptídeo, tal como sínteses de peptídeo de fase sólida. Elas são sínteses de peptídeo de fase sólida Fmoc condescendentes, empregando proteção e desproteção alternadas. Esses métodos são bem documentados em literatura de peptídeo. (Referência: "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A practical approach", Editado por W.C. Chan e P.D. White, Oxford University Press, 2000) (Quanto a abreviações vide descrições).

Geral

Síntese de peptídeo foi realizada usando resina Rink-Amide

(0,68 mmol/g) seguindo estratégia de Fmoc padrão (G.B., Fields, R.L. Noble, "Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids", *Int. J. Pept. Protein Res.*, 1990; 35: 161-214). Todos os resíduos de aminoácido eram, se não especificado mais, resíduos de L-aminoácido.

5 **Desproteção de F-moc (procedimento geral)**

O peptídeo F-moc ligado à resina foi tratado com piperidina 20% em DMF (v/v) por 5 minutos e uma segunda vez por 20 minutos. A resina foi lavada com DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x) e DMF (2x).

Acoplamento de HBTU/HOBT (procedimento geral)

10 Uma solução de Fmoc-Xaa-OH (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.), DIEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao peptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 90 minutos à temperatura ambiente. O acoplamento foi repetido por mais 60 minutos e a resina foi lavada com DMF (2x), CH₂Cl₂ (2x) e DMF (2x).

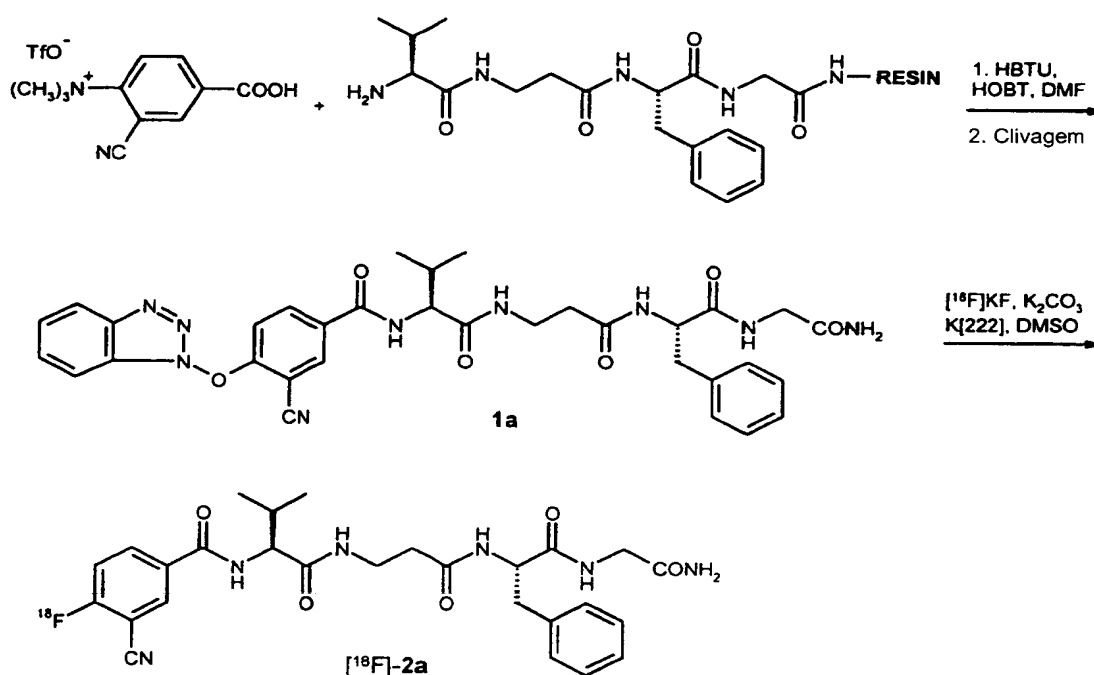
15 **Radiomarcagem (procedimento geral)**

Íon de fluoreto [¹⁸F] aquoso sem nenhum carreador adicionado foi produzido através de irradiação de [¹⁸OH]H₂O através da reação nuclear ¹⁸O(p,n) ¹⁸F. Ressolubilização do fluoreto [¹⁸F] aquoso (500-1500 MBq) foi realizada através de filtragem através de um QMA SepPak que foi pré-condicionado com 5 ml de K₂CO₃ a 0,5M, lavado com 5 ml de água e seco ao ar. 100 µl do ¹⁸F foram passados pelo SepPak e secos ao ar. O ¹⁸F foi eluído em um frasco cônico com 4 ml de mistura de Kryptofix 2.2.2[®]/MeCN/K₂CO₃/água. A solução resultante (50-500 MBq) foi seca azeotropicamente quatro vezes em uma corrente de N₂ a 120°C. Ao frasco con-
20 tendo fluoreto [¹⁸F] anidro foi adicionado o precursor de fluoração (1-4 mg) em DMSO (300-500 µl). Após incubação a 50-70°C por 15-60 minutos, a mistura de reação bruta foi analisada usando uma HPLC analítica (Coluna Zorbax SB C18, 50x4,6 mm, 1,8 µm, 2 ml/min, solvente A: H₂O, solvente B: MeCN, gradiente: 5%-95% B em 7 minutos ou Coluna Econosphere C18, 53
25 x7 mm, 3 µ, 3 ml/min (Alltech), solvente A: H₂O + TFA 0,1%, solvente B: MeCN/H₂O 9/1 + TFA 0,1%, gradiente: 5-95% B em 7 minutos).
30

Síntese e marcação de 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanina-glicina amida (1a, Exemplo 1, cf. Esquema 3):

5 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida foi sintetizada a partir do tetrapeptídeo ligado à resina correspondente e trifluorometanossulfonato de (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio seguido por clivagem e desproteção conforme mostrado abaixo.

O peptídeo foi fluorado com fluoreto de potássio [¹⁸F] na presença de K₂CO₃ e Kryptofix 2.2.2[®] em DMSO para dar peptídeo marcado com ¹⁸F.



10 O tetrapeptídeo ligado à resina foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A resina
15 foi lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado a partir de resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e tri-isopropilsilano (85:5:5:5 %v). O peptídeo foi então precipitado com metil-terc-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o

produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (**1a**) foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 min): TR = 6,72 min e ESI-MS: m/z = 654,2 (M+H)⁺.

5 A marcação foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito acima. O produto marcado com F-18 ([¹⁸F]-**2a**) foi confirmado através de coinjeção com o [¹⁹F]-**2a** padrão flúor F-19 não-radioativo na HPLC Econsphere analítica.

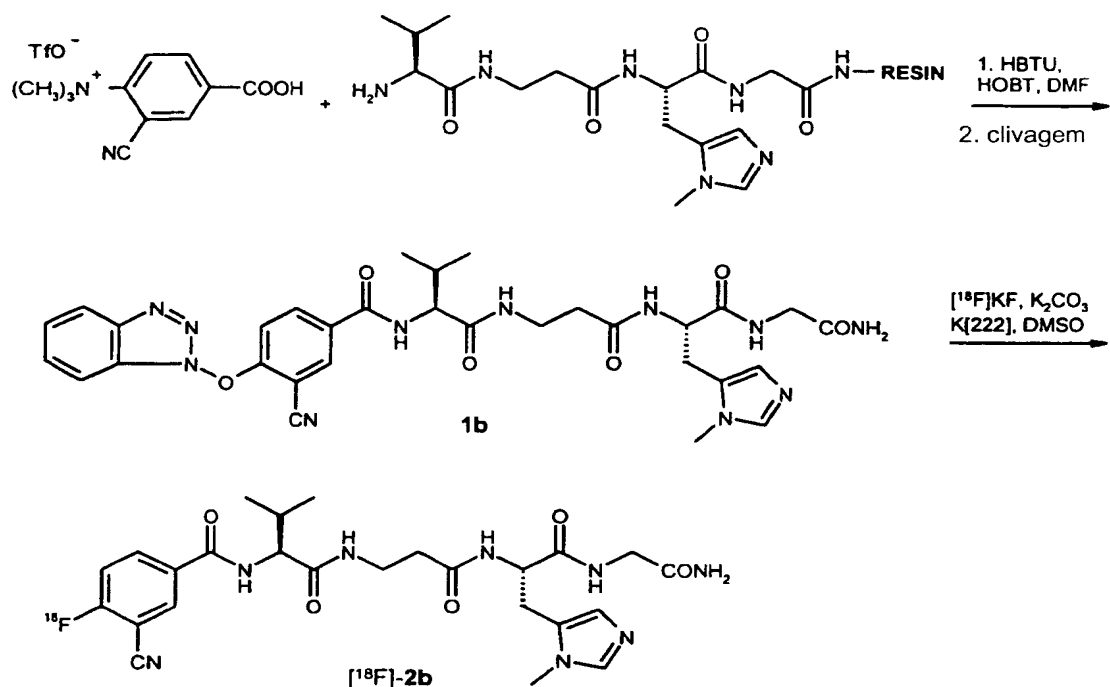
Síntese de 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida ([¹⁹F]-**2a** padrão flúor F-19

10 O tetrapeptídeo ligado à resina (resina H-valil-β-alanil-fenilalanil-glicinil-Ring amida) foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de ácido 3-ciano-4-flúor-benzoico (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado a partir da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e tri-isopropilsilao (85:5:5:5 %v). O peptídeo foi então precipitado com metil-terc-butil-éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado ([¹⁹F]-**2a** foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 minutos): TR = 6,03 minutos e ESI-MS: m/z = 539,1 (M+H)⁺.

Síntese e marcação de 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida (**1b**, Exemplo 2, cf. Esquema 3):

25 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida foi sintetizada a partir do tetrapeptídeo ligado à resina correspondente e (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato seguido por clivagem e desproteção conforme mostrado abaixo.

30 O peptídeo foi fluorado com fluoreto de potássio [¹⁸F] na presença de K₂CO₃ e Kryptofix 2.2.2[®] em DMSO para dar peptídeo marcado com ¹⁸F.



O tetrapeptídeo ligado à resina foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (4x) e CH_2Cl_2 (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e tri-isopropilsilano (85:5:5:5 % v). O peptídeo foi então precipitado com metil-terc-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (**1b**) foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 minutos): TR = 5,22 minutos e ESI-MS: $m/z = 658,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

A marcação foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito acima. O produto marcado F-18 ($[^{18}\text{F}]\text{-2b}$) foi confirmado através de coinjeção com o ($[^{19}\text{F}]\text{-2b}$) padrão flúor F-19 não-radioativo na HPLC analítica Econsphere.

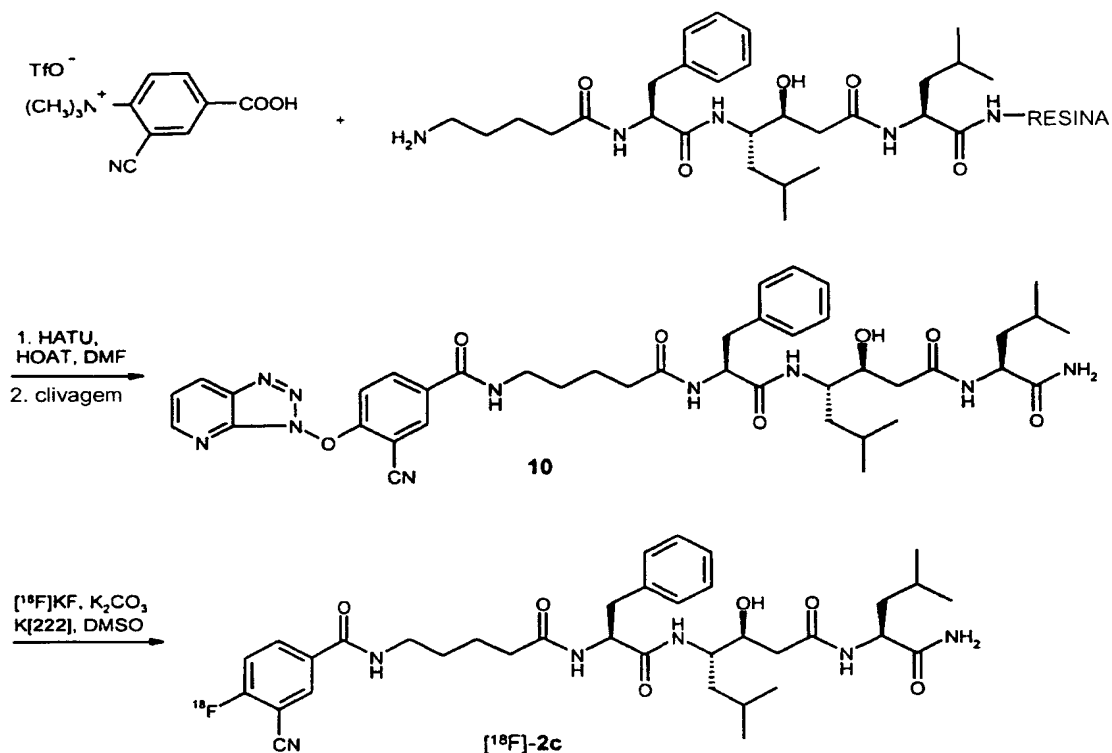
Síntese de 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil- β -alanil-histidil(π -Me)-glicina amida ($[^{19}\text{F}]\text{-2b}$) padrão flúor F-19

O tetrapeptídeo ligado à resina (resina H-valil- β -alanil-

histidinil(π -Me)-glicinil-Rink) foi preparado de acordo com o procedimento geral descrito acima. A solução de ácido 3-ciano-4-flúor-benzoico (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado a partir da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e tri-isopropilsilano (85:5:5:5 %v). O peptídeo foi então precipitado com metil-terc-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado ([¹⁹F]-**2b**) foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 minutos): TR = 4,45 minutos e ESI-MS: m/z = 543,1 (M+H)⁺.

Síntese de 3-ciano-4-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ilóxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida (**10**, Exemplo, 3 cf. Esquema 3):

3-Ciano-4-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ilóxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida foi sintetizada a partir do tetrapeptídeo ligado à resina correspondente e (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato seguido por clivagem e desproteção conforme mostrado abaixo. O peptídeo foi fluoreado com fluoreto de potássio [¹⁸F] na presença de K₂CO₃ e Kryptofix 2.2.2[®] em DMSO para dar peptídeo marcado com ¹⁸F.



O tetrapeptídeo ligado à resina foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de (4-carbóxi-2-ciano-5
 fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato (4 eq.), HATU (4 eq.), HOAT
 (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina
 livre ligado à resina e agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A resina
 foi lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi cliva-
 do a partir da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água,
 fenol e tri-isopropilsilano (85:5:5:5 %v). O peptídeo foi então precipitado com
 metil-terc-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação, e o
 produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (**10**)
 foi analisado através de RP-HPLC (5-95% acetonitrila/12 minutos): TR = 6,33
 minutos e ESI-MS: m/z = 797,4 (M+H)⁺.

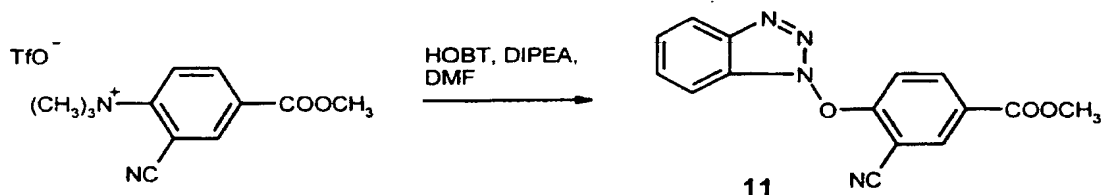
A marcação foi realizada de acordo com o procedimento geral
 descrito acima. O produto marcado com F-18 ($[^{18}\text{F}]\text{-2c}$) foi confirmado atra-
 vés de coinjeção com o ($[^{19}\text{F}]\text{-2c}$) padrão flúor F-19 na HPLC analítica E-
 consphere.

Síntese de 3-ciano-4-flúor-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida ($[^{19}\text{F}]\text{-2c}$ padrão F-19 flúor):

O tetrapeptídeo ligado à resina (amida H-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucinil-Rink) foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de ácido 3-ciano-4-flúor-benzoico (4 eq.), HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao tetrapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A resina foi agitada com DMF (4x) e CH_2Cl_2 (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado a partir da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e triisopropilsilano (85:5:5:5 %v). O peptídeo foi então precipitado com metil-*terc*-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O Produto purificado ($[^{19}\text{F}]\text{-2c}$) foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 minutos): TR =6,35 minutos e ESI-MS: $m/z = 681,1$ (M+H)⁺.

Síntese de metil éster do ácido 4-(benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoico (**11**, Exemplo 4, cf. esquema 4):

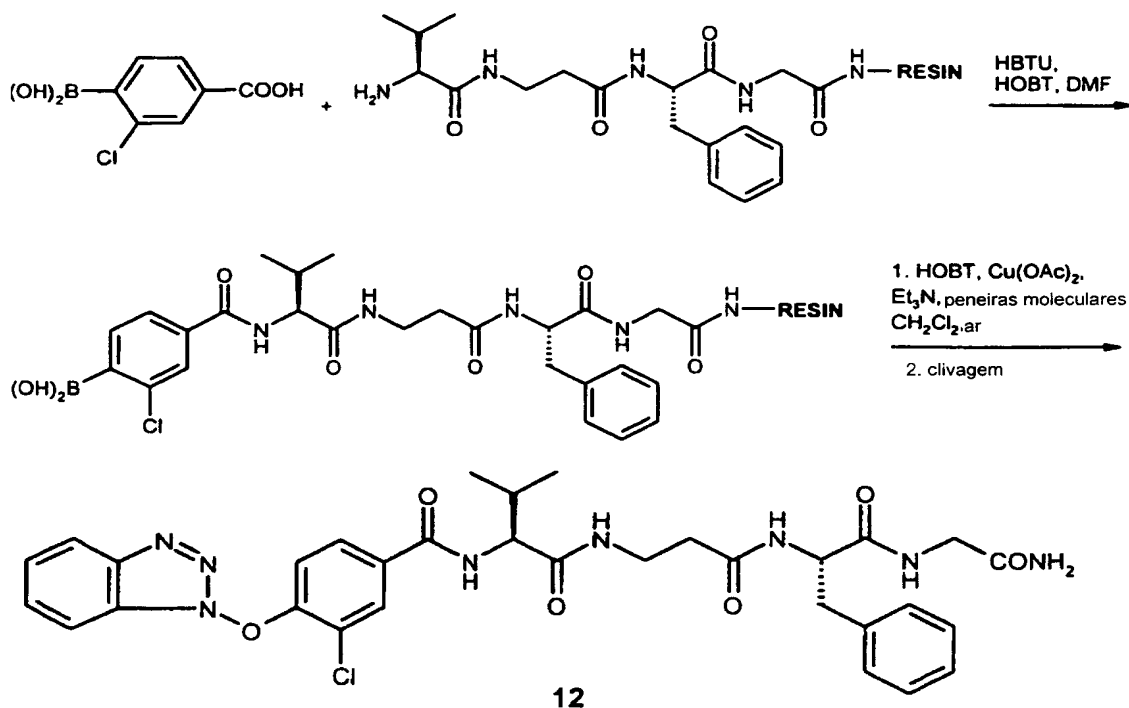
Metil éster do ácido 4-(benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoico foi sintetizado a partir do (2-ciano-4-metoxicarbonil-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato conforme mostrado abaixo.



Metilester trifluorometanossulfonato do ácido 3-ciano-4-(trimetilamonio)benzoico, HOBT e DIPEA foram dissolvidos em DMF e agitados por 8 horas. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (**11**) foi analisado através de RP-HPLC (5-95% de acetonitrila/12 minutos): r_t : 8,62 minutos e ESI-MS: $m/z + 295,0$ (M+H)⁺.

Síntese de 4-(benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-valil- β -alanil-fenilalanil-glicina amida (**12**, exemplo 5, cf. Esquema 6):

4-(Benzotrizol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida foi sintetizada a partir do tetrapeptídeo ligado à resina correspondente e ácido 2-cloro-4-carbóxi-fenilborônico seguido por deslocamento mediado por cobre da porção do ácido borônico com HOBT e subsequente clivagem conforme mostrado abaixo.

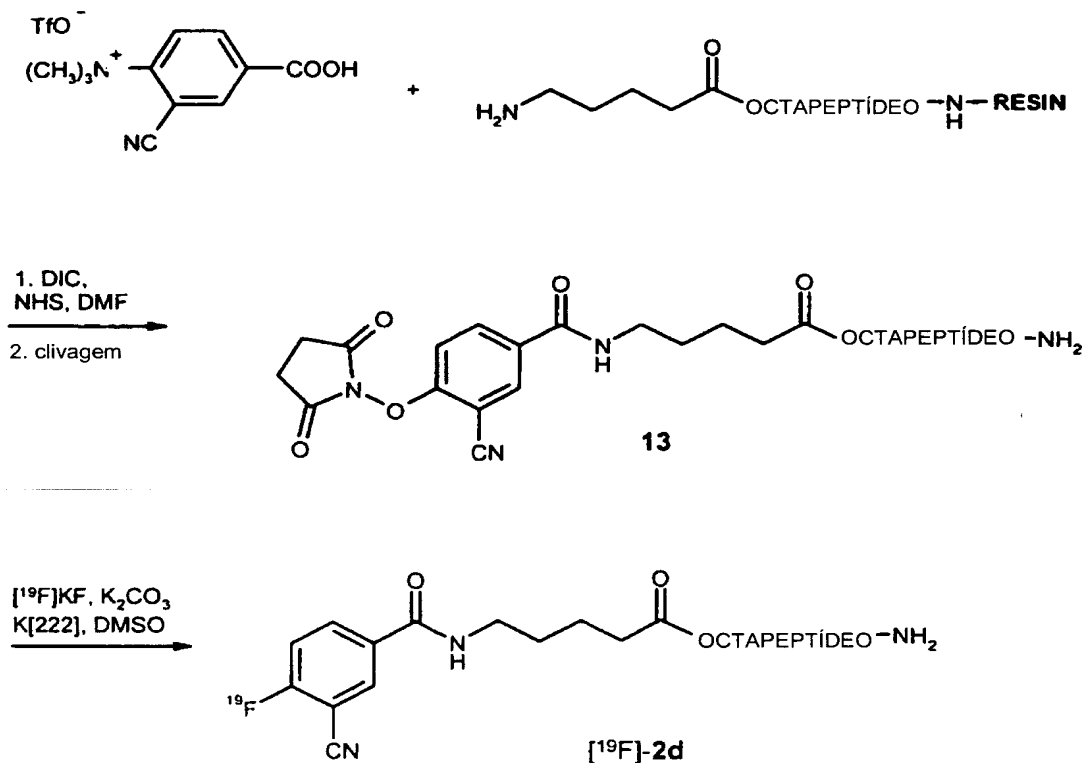


O tetrapeptídeo ligado à resina foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. O derivado do ácido borônico (4 eq.) foi dissolvido em DMF junto com HBTU (4 eq.), HOBT (4 eq.) e DIPEA (4 eq.). A solução foi agitada com o tetrapeptídeo ligado à resina por 4 horas. A resina foi então lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x). A resina foi então agitada com solução de HOBT (4 eq.), acetato de cobre(II) (6 eq.) e trietilamina (8 eq.) em CH₂Cl₂ e peneiras moleculares por 48 horas à temperatura ambiente. Durante a reação a solução foi exposta a ar. A resina foi então lavada com DMF (4x) e CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. Clivagem do produto a partir da resina foi conseguida através de tratamento com TFA/água (80:20 %v) por 2 horas. O produto foi precipitado com metil-*tert*-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (12) foi analisado através de RP-HPLC (5-95%

de acetonitrila/12 minutos): TR = 5,79 minutos e ESI-MS: m/z = 663,2 (M+H)⁺.

Síntese de 5-[3-ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoilamino]-(5-aminopentanoil)-octapeptídeo amida (13, Exemplo 6, cf. Esquema 3):

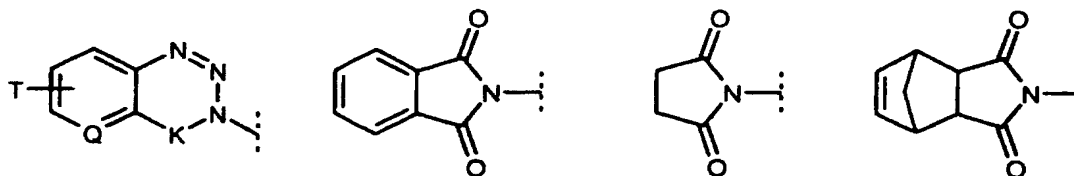
- 5 5-[3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoilamino]-(5-aminopentanoil)-octapeptídeo amida foi sintetizada a partir do nonapeptídeo ligado à resina correspondente e (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato seguido por clivagem e desproteção conforme mostrado abaixo. O peptídeo foi fluorado com fluoreto de potássio [¹⁹F] na presença de K₂CO₃ e Kryptofix 2.2.2[®] em DMSO para dar peptídeo marcado com ¹⁹F.



- 15 O nonapeptídeo ligado à resina foi preparado de acordo com os procedimentos gerais descritos acima. A solução de (4-carbóxi-2-ciano-fenil)-trimetil-amônio trifluorometanossulfonato (4 eq.), diisopropilcarbodiimida (DIC, 4 eq.), N-hidroxissuccinimida (NHS, 4 eq.) e DIPEA (4 eq.) em DMF foi adicionada ao nonapeptídeo de amina livre ligado à resina e agitada por 12 horas à temperatura ambiente. A resina foi lavada com DMF (4x) e

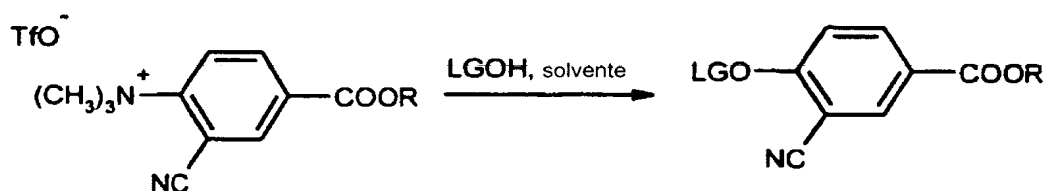
CH₂Cl₂ (4x) e seca a vácuo. O peptídeo foi clivado a partir da resina através de tratamento com uma mistura de TFA, água, fenol e tri-isopropilsilano (85:5:5: %vol). O peptídeo foi então precipitado com metil-*tert*-butil éter, o solvente foi removido através de centrifugação e o produto bruto foi purificado através de RP-HPLC. O produto purificado (13) foi confirmado através de RP-HPLC e ESI-MS. O Composto 13 pode ser fluorado com fluoreto de potássio [¹⁹F] de acordo com o método descrito acima. Produto fluorado [¹⁹F]-**2d** pôde ser confirmado através de HPLC-MS da mistura de reação bruta.

Para os procedimentos que seguem, LG foi selecionado do grupo compreendendo



em que T é H ou Cl, Q é CH ou N, K está ausente ou C=O, tendo a fórmula química geral I.

Procedimento para o deslocamento do grupo trimetilamônio por um grupo de saída do tipo N-hidróxi (LGOH):



15

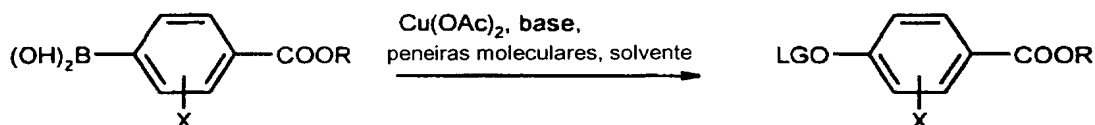
R = LGOH

Ácido 3-ciano-4-(trimetilamino)benzoico ou um alquil éster correspondente do mesmo foi dissolvido em DMF, DMSO, acetonitrila, DMPU ou qualquer solvente adequado para uma reação de substituição aromática nucleofílica. A esta solução foi adicionado o grupo de saída do tipo N-hidróxi de acordo com a definição acima. Uma base tal como amina terciária (triethylamina, DIPEA), carbonato de potássio ou hidreto de sódio ou uma base comparável pode ser adicionada. A solução foi então agitada em temperatura ambiente, temperatura elevada ou sob condições de microondas. O pro-

20

duto foi obtido após remoção do solvente e purificação do bruto através de cromatografia de fase reversa ou fase normal.

Procedimento para o deslocamento de um grupo de ácido borônico por um grupo de saída do tipo N-hidróxi (LGOH):



5

R = H ou alquila

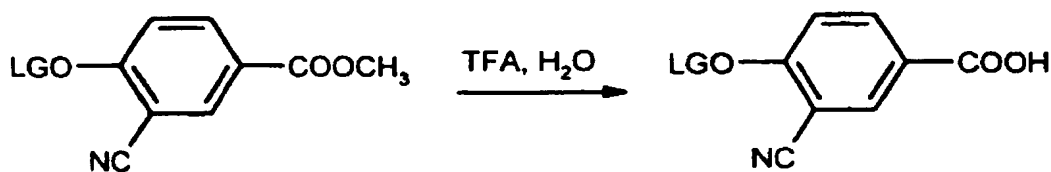
X = Cl, CN, NO₂ ou SO₂CH₃

O ácido 4-carboxifenilborônico substituído ou um éster alquilcarboxílico correspondente do mesmo foi solvido ou em CH₂Cl₂, DMF, DMSO, acetonitrila, DMPU ou misturas dos mesmos. A esta solução foi adicionado o grupo de saída do tipo N-hidróxi de acordo com a definição acima, uma base amina tal como trietilamina, DIPEA ou piridina, acetato de cobre(II) ou um sal de cobre comparável. Líquido iônico (BMI ou relacionado) poderia ser adicionado. A solução foi então agitada em temperatura ambiente na presença de ar ou oxigênio molecular. Alternativamente, a reação pode ser realizada usando um agente oxidativo tal como TEMPO, possivelmente sob temperatura elevada. O produto foi obtido após remoção do solvente e purificação do bruto através de cromatografia de fase reversa ou fase normal.

10

15

Procedimento para saponificação de alquil ésteres do ácido 3-ciano-4-(LGO)-benzoico



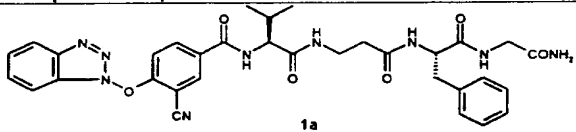
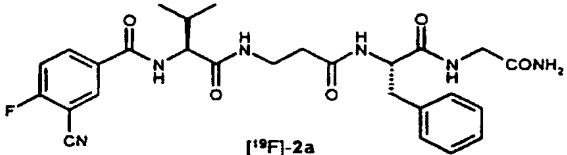
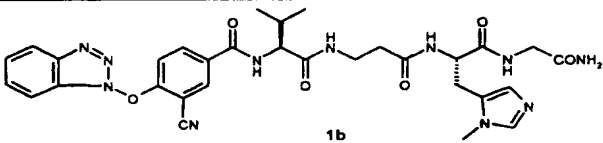
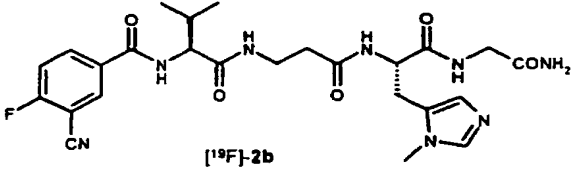
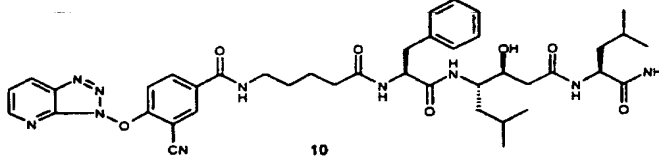
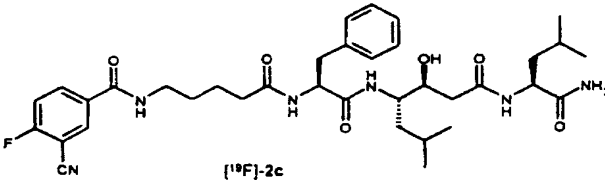
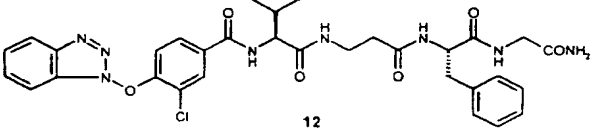
20

O alquil éster foi tratado com uma mistura de TFA e água sob temperatura ambiente ou elevada. Subsequentemente, o solvente foi removido e o ácido benzoico bruto foi purificado através de cromatografia de fase normal ou fase reversa. O derivado de ácido benzoico foi acoplado a um peptídeo de amina livre ligado à resina usando uma das várias condições de acoplamento padrão conhecidas na literatura.

25

Dados analíticos para compostos não-radioativos

Os compostos foram analisados em um Purospher[®] C-18, 4x125 mm, tamanho de poro de 5 µm, 1 ml/min, solvente A: H₂O + TFA 0,1%, solvente B: MeCN + TFA 0,1%, gradiente: 5-95% B em 12 minutos. Os produtos foram confirmados através de ESI-MS. A pureza foi avaliada através de UV (125 nm). A Tabela que segue sumariza os tempos de reação e sinais de ESI-MS observados dos compostos mostrados.

Exemplo Preparativo	Tempo de Retenção	[M+H] ⁺
 <p>1a</p>	6,72 min	654,2
 <p>[¹⁹F]-2a</p>	6,03 min	539,1
 <p>1b</p>	5,22 min	658,1
 <p>[¹⁹F]-2b</p>	4,45 min	543,1
 <p>10</p>	6,33 min	797,4
 <p>[¹⁹F]-2c</p>	6,35 min	681,1
 <p>12</p>	5,79 min	663,2

Análise de compostos fluorados com F-18 e comparação com marcação do precursor trimetilamônio correspondente

A identidade de produtos radiomarcados com F-18 foi confirmada através de coinjeção com o padrão flúor F-19 não-radioativo na HPLC analítica Econospher (vide procedimento geral para radiomarcagem).

A Figura 1 mostra o radiotraço da mistura de reação bruta após o precursor de incubação 1a e "F-18" de acordo com o procedimento geral descrito acima para radiomarcagem por 60 minutos.

A Figura 2 mostra o radiotraço da mistura de reação bruta após o precursor de incubação 13 e "F-18" de acordo com o procedimento geral descrito acima para radiomarcagem com 60 minutos para comparação.

A Figura 3 mostra radio- e UV- traço da reação de acordo com a Figura 1 coinjetada com o [¹⁹F]-2a padrão flúor F-19.

A Figura 4 mostra radio- e UV- traço da reação de acordo com a Figura 2 coinjetada com o [¹⁹F]-2a padrão flúor F-19.

As Figuras 1 e 2 podem ser superpostas com a foto F-18-2a. O mesmo é observado para as Figuras 3 e 4.

Biodistribuição de análogo de F-18-Bombesina

Figura 6:

em que análogo de Bombesina é Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH₂

Radiomarcagem deste análogo de bombesina com F-18 foi realizada através do método. O rendimento radioquímico era aproximadamente 27% (declínio corrigido) dando 76 MBq em 50 µl de etanol com uma pureza radioquímica de >99% através de HPLC e uma atividade específica de ~480 GBq/mmol.

Camundongos nus carregando câncer de próstata humano PC-3 foram injetados com 100 µl de peptídeo radioativo dissolvido em PBS contendo 135 kBq por animal. Para bloqueio 100 µg de peptídeo de liberação de gastrina não-marcado foram coinjetados. Uma hora pós-injeção os animais foram sacrificados e os órgãos dissecados para contagem em um contador gama. Os valores são expressos como porcentagem da dose injetada por grama de peso do órgão.

	1h % ID/g	1h Bloqueio % ID/g
Tumor (% ID/g)	1,00 ±0,01	0,18 ±0,03
Sangue (% ID/g)	0,05 ±0,01	0,12 ±0,00
Músculo (% ID/g)	0,02 ±0,00	0,03 ±0,02
Pâncreas (% ID/g)	0,34 ±0,03	0,10 ±0,02
Fígado (% ID/g)	0,35 ±0,13	0,39 ±0,05
Rins (% ID/g)	0,24 ±0,02	0,71 ±0,12
Razões Tumor/Tecido		
T/ Sangue	21,03 ±11,92	1,57 ±0,22
T/ Músculo	59,99 ±29,53	6,31 ±3,27

- 5 Pode ser visto que análogo de bombesina marcado com ^{18}F acumula em tumor e o agente de direcionamento bombesina marcado com ^{18}F é específico uma vez que os valores de bloqueio são baixos em caso de tumor e imutáveis para o outro tecido.

Comparação de análogos de bombesina marcados com ^{18}F

Protocolo como acima

Tabela 1

- 10 A Tabela 1 mostra biodistribuição em camundongos nus carregando câncer de próstata humano PC-3 que foram injetados com 100 μl de peptídeo radioativo dissolvido em PBS contendo 135 kBq por animal.

Análogos de Bombesina para PET: Comparação com 18F-colina (FCH) e 18F-FB-Lys-Bn

- 15 A Figura 5 mostra que a razão tumor – tecido de análogo de Bombesina Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Fa01010-Leu-NH₂ é 2,5 vezes maior do que a razão tumor – tecido de 18F-colina (FCH) e 18F-FB-Lys-BN.

Síntese de H-Y-E: Síntese de peptídeo de fase sólida (SPPS) envolve a adição em etapas de resíduos de aminoácido a uma cadeia de peptídeo em desenvolvimento que é ligada a um apoio ou matriz insolúvel,

tal como poliestireno. O resíduo C-terminal do peptídeo é primeiro ancorado a um apoio comercialmente disponível (por exemplo, resina amida Rink) com seu grupo amino protegido com um agente de proteção N, grupo fluoroenilmetoxicarbonila (Fmoc). O grupo de proteção amino é removido com agente de desproteção adequado tal como piperidina para Fmoc e o próximo resíduo de aminoácido (em forma N protegida) é adicionado com um agente de acoplamento tal como dicicloexilcarbodiimida (DCC), di-isopropilcicloexilcarbodiimida (DCCI), hidroxibenzotriazol (HOBt). Quando da formação de uma ligação de peptídeo, os reagentes são lavados do apoio. Após adição do resíduo final de (Y), o peptídeo que é ligado ao apoio sólido está pronto para o acoplamento RG--L₁--B₁-OH.

É compreendido que os exemplos e modalidades descritos aqui são para propósito ilustrativo apenas e que várias modificações e mudanças à sua luz bem como combinações de características descritas no presente pedido serão sugeridas a pessoas versadas na técnica e devem ser incluídas no espírito e escopo da invenção descrita e no escopo das reivindicações apenas. A partir da descrição acima, uma pessoa versada na técnica pode facilmente averiguar as características essenciais da presente invenção e, sem se afastar do seu espírito e escopo, pode fazer várias mudanças e modificações da invenção para adaptá-la a vários usos e condições. A(s) descrição(ões) integral(ais) de todos os pedidos, patentes e publicações mencionados aqui é/são incorporada(s) aqui a título de referência.

Sequência de peptídeo	Afinidade de Ligação (IC ₅₀)	de Tumor % ID/g	Panc. % ID/g	Bloqueio	T/B	T/M
3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH ₂	6-10 nM	1	0,34	>70%	21,03	59,99
3-CN,4-F-Benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH ₂	1,9-2,7 nM	1,8	1,3	40-70%	6,82	12,75
3-CN,4-F-Benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH ₂	1 nM	1,38	4,16	30-90%	5,65	13,84
3-CF ₃ ,4-F-Benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH ₂	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-NH ₂	2,3 nM	1,59	3,51	50-80%	2,57	16,77

Listagem de Sequência

<110> Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

<120> MÉTODOS DE RADIOFLUORAÇÃO

<130> 53435AWO

<140> PCT/EP2007/007967

<141> 2007-09-07

<160> 103

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina ARTIFICIAL

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> STA

<400> 1

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu

1 5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina ARTIFFICIAL

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO EM HISTIDINA
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (7)..(7)

<223> Estatina

<400> 2

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (7)..(7)

<223> estatina
<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO histidina
<400> 3

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<222> (7)..(7)

<223> estatina
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
<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> Sequência artificial

 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <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> Sequência artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico

<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> Sequência artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

<220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido R-4-amino-5-metilexanoico (FA02010)
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> tbutil glicina

<400> 28

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
1 5

<210> 29
 <400> 29

 000
 <210> 30

 <211> 8

 <212> PRT

 <213> Sequência artificial

 <223> Análogo de bombesina artificial

 <220>

 <221> MOD_RES

 <222> (5)..(5)

 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>

 <221> MOD_RES

 <222> (6)..(6)

 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>

 <221> MISC_CARACTERÍSTICA

 <222> (7)..(7)

 <223> estatina
 <220>

 <221> MOD_RES

 <222> (8)..(8)

 <223> tbutil glicina
 <400> 30

 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly
 1 5
 <210> 31
 <400> 31

 000
 <210> 32

 <211> 8

 <212> PRT

 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico (4-Am,5-MeHpA)
 <400> 32
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
 1 5
 <210> 33
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Trp
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (8)..(8)

<223> tbutil glicina

<400> 33

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Gly

1 5

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (2)..(2)

<223> D-Trp

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil hexanoico

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> estatina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Trp
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> estatina
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> estatina
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> estatina

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <400> 46
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
 1 5
 <210> 47
 <400> 47
 000
 <210> 48
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
<400> 48

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <400> 50
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
 1 5
 <210> 51
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido (3R,4S)-4-amino-3-hidróxi-5-metil hexanoico
 <400> 51
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
 1 5
 <210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> treo-á-hidroxiaspartato (THA)
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <400> 54
 Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
 1 5
 <210> 55
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (6)..(6)
<223> D-Histidina
<400> 55
Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
1 5
<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> Sequência artificial
<220>
<223> Análogo de bombesina artificial
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (5)..(5)
<223> beta-alanina
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<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> Sequência artificial
<220>
<223> Análogo de bombesina artificial
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (5)..(5)
<223> beta-alanina

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>

 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> beta-homoleucina
 <220>

 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

 <220>

<223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> treo-á-hidroxiaspartato (THA)
 <400> 59
 Gln Trp Ala Val Ala His Phe Xaa
 1 5
 <210> 60
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)

<223> beta-alanina
<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (8)..(8)

<223> tbuGlicina
<400> 61

Gln Trp Ala Val Ala His Phe Gly
1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> treo-á-hidroxi-aspartato (THA)
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> tbuglicina
 <400> 62
 Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
 1 5
 <210> 63
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)
 <223> treo-á-hidroxiaspartato (THA)
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> tbuglicina
 <400> 63
 Gln Trp Ala Val Ala His Xaa Gly
 1 5
 <210> 64
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

<220>
 <223> Análogo de bombesina artificial

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> METILAÇÃO, Me-Val
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial

 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> METILAÇÃOfenilalanina
 <400> 66

 Gln Trp Ala Val Ala His Phe Leu
 1 5
 <210> 67

 <211> 8

 <212> PRT

<213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Trp
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (3)..(3)
 <223> D-ala
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
<220>
<223> Análogo de bombesina artificial
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (4)..(4)
<223> D-valina
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<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> Sequência artificial
<220>
<223> Análogo de bombesina artificial
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (5)..(5)
<223> beta-alanina
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> beta-alanina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> beta-homoisoleucina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> tbuGly

 <400> 71
 Gln Trp Ala Val Ala His Ile Gly
 1 5
 <210> 72
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> estatina
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (8)..(8)

<223> (S)-4-carboxamidofenilalanina (Cpa)

<400> 73

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa
 1 5

<210> 74

<211> 8

<212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> estatina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> tbuAla

 <400> 74
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Ala
 1 5
 <210> 75
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> METILAÇÃO, MeGly
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial

<220>

<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA

<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico

<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> Sequência artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial

<220>

<221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> METILAÇÃO, MeGly
<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> METILAÇÃO HISTIDINA
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico

<400> 90

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5
<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>
<223> Análogo de bombesina artificial
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico

<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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> METILAÇÃO HISTIDINA
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <400> 101
 Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Xaa Leu
 1 5
 <210> 102
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Sequência artificial

<220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (5)..(5)
 <223> metil Glicina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (6)..(6)
 <223> metil histidina
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (7)..(7)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (8)..(8)
 <223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <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> Sequência artificial
 <220>
 <223> Análogo de bombesina artificial
 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA

<222> (6)..(6)

<223> metil histidina
<220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

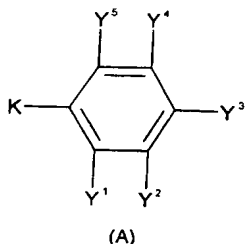
<222> (7)..(7)

<223> ácido 4-amino-5-metil heptanoico
<400> 103

Gln Trp Ala Val Gly His Xaa Leu
1 5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto tendo a fórmula química geral A:



em que

um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ é um primeiro substituinte (-G) que é selecionado do grupo compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO, -NO₂, -NR⁴COCF₃, -NR⁴SO₂CF₃, -N(CF₃)₂, -NHCSR⁵, -N≡C, -N=C(CF₃)₂, -N=NCF₃, -N=NCN, -NR⁴COR⁴, -NR⁴COOR⁵, -OSO₂CF₃, -OSO₂C₆H₅, -OCOR⁵, -ONO₂, -OSO₂R⁵, -O-C=CH₂, -OCF₂CF₃, -OCOCF₃, -OCN, -OCF₃, -C≡N, -C(NO₂)₃, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -C(S)NH₂, -CH=NOR⁴, -CH₂SO₂R⁴, -COCF₃, -CF₃, -CF₂Cl-CBr₃, -CClF₂, -CCl₃, -CF₂CF₃, -C≡CR⁴, -CH=NSO₂CF₃, -CH₂CF₃, -COR⁵, -CH=NOR⁵, -CH₂CONH₂, -CSNHR⁵, -CH=NNHCSR⁵, -CH=NNHCONHNH₂, -C≡C-CF₃, -CF=CFCF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -CR⁴(CN)₂, -COCF₂CF₂CF₃, -C(CF₃)₃, -C(CN)₃, -CR⁴=C(CN)₂, -1-pirridila, -C(CN)=C(CN)₂, -C-piridila, -COC₆H₅, -COOC₆H₅, -SOCF₃, -SO₂CF₃, -SCF₃, -SO₂CN, -SCOFCF₃, -SOR⁵, -S(OR⁵), -SC≡CR⁴, -SO₂R⁵, -SSO₂R⁵, -SR⁵, -SSR⁴, -SO₂CF₂CF₃, -SCF₂CF₃, -S(CF₃)=NSO₂CF₃, -SO₂C₆H₅, -SO₂N(R⁵)₂, -SO₂C(CF₃)₃, -SC(CF₃)₃, -SO(CF₃)=NSO₂CF₃, -S(O)(=NH)CF₃, -S(O)(=NH)R⁵, -S-C=CH₂, -SCOR⁵, -SOC₆H₅, -P(O)C₃F₇, -PO(OR⁵)₂, -PO(N(R⁵)₂)₂, -P(N(R⁵)₂)₂, -P(O)R⁵₂ e -PO(OR⁵)₂ e grupos de retirada de elétron em que o respectivo substituinte pode estar em posição orto, para ou meta com relação ao grupo K (LG-O); pelo menos um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ são Substituintes Adicionais (-Q) que são independentemente um do outro selecionados do grupo compreendendo -H, -CN, -halogênio, -CF₃, -NO₂, -COR⁵ e -SO₂R⁵, em que o respectivo substituinte pode estar em posição orto, para ou meta com relação a K (LG-O).

em que

R^4 é hidrogênio ou uma C_1 - C_6 alquila linear ou ramificada

R^6 é hidrogênio ou uma C_1 - C_6 alquila linear ou ramificada,

em que ainda um de $-Y^1$, $-Y^2$, $-Y^3$, $-Y^4$ e $-Y^5$ é **-A-B-D-P**,

em que

5 **-A-B-D** é uma ligação ou espaçador,

P é um agente de direcionamento, e

K é LG-O ou W,

em que:

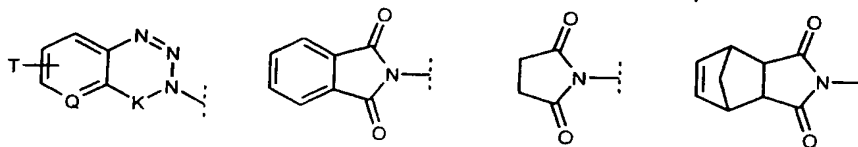
10 **LG** é um grupo de saída adequado para deslocamento por meio de uma reação de substituição aromática nucleofílica e

W é um isótopo de flúor (F),

bem como quaisquer sais farmaceuticamente aceitáveis ou ácidos, hidratos, ésteres, amidas, solvatos e profármacos dos mesmos orgânicos ou inorgânicos.

15 2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que **W** é isótopo radioativo ou não-radioativo de flúor, com mais preferência ^{18}F .

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **LG-** é selecionado do grupo compreendendo



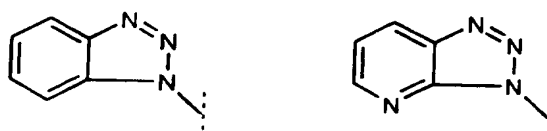
em que

20 **T** é H ou Cl,

Q é CH ou N,

K está ausente ou é C=O.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **LG-** é selecionado do grupo compreendendo



25 5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o primeiro substituinte (**-G**) é selecionado do grupo

compreendendo -H, -F, -Cl, -Br, -NO₂, -OSO₂R⁵, -OCF₃, -C≡N, -COOR⁴, -CONR⁴R⁵, -COCF₃, -CF₂CF₃, -COR⁵, -CF₃, -C≡CF₃, -CF₂-CF₂-CF₃, -COC₆H₅, -SO₂CF₃, -SCOCF₃, -SO₂R⁵, -SO₂CF₂CF₃, -SO₂C₆H₅, -SO₂N(R⁵)₂ e -PO(OR⁵)₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo **K (LG-O)**.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que os Substituintes Adicionais (-**Q**) podem independentemente um do outro ser selecionados do grupo compreendendo -H, -CN, -F, -Cl, -Br e -NO₂, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo **K (LG-O)**.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que qualquer um do primeiro substituinte e dos ditos Substituintes Adicionais é independentemente um do outro selecionado do grupo compreendendo -H, -CN, -F, Cl, -CF₃, -NO₂, -COCH₃ e -SO₂CH₃ em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo **K (LG-O)**.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que qualquer um do primeiro substituinte e ditos Substituintes adicionais é independentemente um do outro selecionado do grupo compreendendo -H, -CN e -Cl, em que o respectivo substituinte pode estar na posição orto, para ou meta com relação ao grupo **K (LG-O)**.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que um de **Y¹** e **Y⁵** é selecionado do grupo compreendendo CN e Cl em que o respectivo substituinte pode estar em posição orto, para ou meta com relação ao grupo **K (LG-O)**.

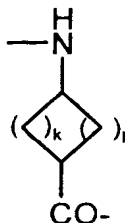
10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **R⁴** é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila linear ou ramificada, **R⁶** é hidrogênio ou C₁-C₄ alquila linear ou ramificada.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **-A-** é selecionado do grupo compreendendo ser selecionado do grupo compreendendo uma ligação, -CO-, -SO₂-, -(CH₂)_d-CO-, -SO-, -C≡C-CO-, -[CH₂]_m-E-[CH₂]_n-CO-, -[CH₂]_m-E-[CH₂]_n-SO₂-, -C(=O)-O-, -

- NR^{10} -, $-\text{O}$ -, $-(\text{S})_p$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}$ -, $-\text{NR}^{12}$ -, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{12}$ -, $-\text{C}(=\text{S})\text{O}$ -, C_1 - C_6 cicloalquila, alquenila, heterocicloalquila, arila não-substituída e substituída, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, alquilóxi, arilóxi, aralquilóxi, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}$ -, $-\text{NR}^{13}\text{SO}_2$ -, $\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}$ -, $-\text{NH-NH}$ - e $-\text{NH-O}$ -,
- 5 em que
- d é um inteiro de a partir de 1 a 6,
- m e n, independentemente, são qualquer inteiro de a partir de 0 a 5;
- E- é uma ligação, $-\text{S}$ -, $-\text{O}$ - ou $-\text{NR}^9$ -,
- em que R^9 é H, C_1 - C_{10} alquila, arila, heteroarila ou aralquila,
- 10 p é um inteiro de a partir de 1 a 3;
- R^{10} e R^{12} , independentemente, são H, C_1 - C_{10} alquila, arila, heteroarila ou aralquila e
- R^{13} é H, C_1 - C_6 alquila substituída ou não-substituída, linear ou ramificada, arila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila, heteroarila, aralquila ou heteroaralquila;
- 15 ainda:
- B- é $-\text{NH}$ - ou $-\text{NR}'$ -,
- em que R' é um grupo C_1 - C_6 alquila ramificado, cíclico ou linear;
- e
- 20 -D- é $(\text{CH}_2)_p\text{-CO}$ - em que p sendo um inteiro de a partir de 1 a 10 ou $-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_q\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}$ - com q sendo um inteiro de a partir de 1 a 5,
- ou
- B-D- juntos são uma ligação, um resíduo amino, uma sequência de aminoácido com dois (2) a vinte (20) resíduos de aminoácido ou um grupo
- 25 de não-aminoácido.
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que -A- é selecionado do grupo compreendendo $-\text{CO}$ -, $-\text{SO}_2$ - e $-\text{C}\equiv\text{C-CO}$ -.
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que -A- é selecionado do grupo compreendendo $-\text{CO}$ - e $-\text{SO}_2$ -.
- 30 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, em que **B-D** é uma sequência de aminoácido natural ou não-natural ou um grupo de não-aminoácido.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, em que B-D é 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-Alquila) ou



em que k e l são independentemente selecionados na faixa de a partir de 0 a 4.

16. Composto de acordo com a reivindicação 14-15, em que **B-D** é NH-(CH₂)_p-CO-, em que p é um inteiro de a partir de 1 a 10, -NH-(CH₂-CH₂-O)_q-CH₂-CH₂-CO-, em que q é um inteiro de a partir de 1 a 5, -NH-cicloalquila-CO- em que cicloalquila é selecionada de C₅-C₈ cicloalquila ou -NH-heterocicloalquila-(CH₂)_v-CO- em que heterocicloalquila é selecionada de C₅-C₈ heterocicloalquila contendo átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos de oxigênio, nitrogênio ou enxofre e v é um inteiro de a partir de 1 a 4.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que P é peptídeo, peptidomimético, oligonucleotídeo ou molécula pequena.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que P é um peptídeo compreendendo de a partir de 4 a 100 aminoácidos.

19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que P é selecionado do grupo compreendendo bombesina, peptídeos específicos do receptor de somatostatina, somatostatina, seus derivados e peptídeos relacionados, neuropeptídeo Y, neuropeptídeo Y₁, seus peptídeos derivados e relacionados, gastrina, peptídeos de liberação de gastrina, seus derivados e peptídeos relacionados, fator de crescimento

epidermal (EGF de várias origens), fator de crescimento de insulina (IGF) e IGF-1, integrinas ($\alpha_3\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, allb_3), agonistas e antagonistas de LHRH, fatores de crescimento transformantes, particularmente TGF- α ; angiotensina; peptídeos do receptor de colecistoquinina, colecistoquinina (CCK) e os seus análogos; neurotensina e os seus análogos, hormônio de liberação de tiro-

5 tropina, peptídeo de ativação de adenilato ciclase da pituitária (PACAP) e seus peptídeos relacionados, quimiocinas, substratos e inibidores para metaloproteinase de matriz de superfície celular, prolactina e seus análogos, fator de necrose de tumor, interleucinas (IL-1, IL-2, IL-4 ou IL-6), interferons, pep-

10 tídeo intestinal vasoativo (VIP) e seus peptídeos relacionados.

20. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que P é selecionado do grupo compreendendo bombesina, somatostatina, neuropeptídeo Y₁ e análogos dos mesmos.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

15 precedentes, em que P é selecionado do grupo compreendendo análogos de bombesina tendo uma sequência de fórmula III ou IV:

AA₁-AA₂-AA₃-AA₄-AA₅-AA₆-AA₇-AA₈-NT₁T₂ (tipo A) III, com:

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

AA₁ = Gln, Asn, Phe(4-CO-NH₂)

20 AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

AA₅ = Gly, (N-Me)Gly

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

25 AA₇ = Sta, análogos e isômeros de estatina, 4-Am,5-MeHpA, 4-Am,5-MeHxA, aminoácidos γ -substituídos

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

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

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

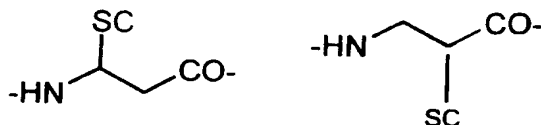
30 AA₁ = Gln, Asn ou Phe(4-CO-NH₂)

AA₂ = Trp, D-Trp

AA₃ = Ala, Ser, Val

AA₄ = Val, Ser, Thr

AA₅ = βAla, β²- e β³-aminoácidos conforme mostrado abaixo



em que SC representa uma cadeia lateral encontrada em aminoácidos proteínogênicos ou homólogos de aminoácidos proteínogênicos,

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

AA₇ = Phe, Tha, Nal,

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

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **P** é NR⁷ -peptídeo, ou -(CH₂)_n -peptídeo, -O-(CH₂)_n -peptídeo ou S-(CH₂)_n -peptídeo, NR⁷ - molécula pequena, ou -(CH₂)_n - molécula pequena, -O-(CH₂)_n - molécula pequena ou -S-(CH₂)_n - molécula pequena, NR⁷ - oligonucleotídeo ou -(CH₂)_n - oligonucleotídeo, -O-(CH₂)_n - oligonucleotídeo ou -S-(CH₂)_n - oligonucleotídeo, em que n é um inteiro de a partir de 1 a 6.

15 23. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **R**⁷ é hidrogênio ou C₁-C₆ alquila não-ramificada ou ramificada.

24. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **R**⁷ é hidrogênio ou metila.

20 25. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **P** é uma molécula pequena tendo uma massa molecular de a partir de 200 a 800.

26. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que **P** é um oligonucleotídeo.

25 27. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes selecionado de

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina a-
mida,

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina a-

mida,

3-ciano-4-([1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-ilóxi)-benzoil-(5-aminopentanoil)-

fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida,

4-(benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida,

5 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-
10 Leu-NH₂,

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-cloro-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-
Sta-Leu-NH₂,

4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,

15 4-(Benzotriazol-1-ilóxi)-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-
FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,

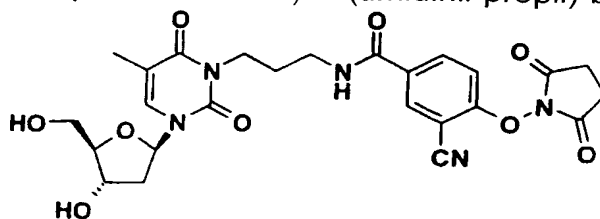
3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
20 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

3-Cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

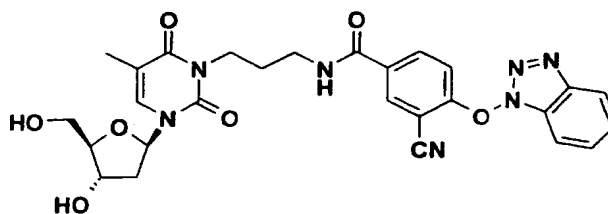
3-Cloro-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

25 3-Ciano-4-(2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilóxi)-N-(timidinil-propil)-benzamida:



ou

3-Ciano-4-(benzotriazol-1-ilóxi)-N-(timidinil-propil)benzamida:



28. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-26 compreendendo
- A-a-1: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 5 A-a-2: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-3: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-4: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
10 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-5: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-6: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 15 A-a-7: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- A-a-8: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- A-a-9: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-
20 Leu-NH₂,
- A-a-10: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-11: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 25 A-a-12: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- A-a-13: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,

- A-a-14: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- A-a--15: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 5 A-a-16: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- A-a-17: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- A-a-18: 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-
10 His(3Me)-Sta-LeuNH₂,
- A-a-19: 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- A-a-20: 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 15 A-a-21: 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂ ,
- A-a-22: 4-[18]Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-23 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
20 His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-24 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-25 4-[18]-Fluor-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 25 IIB-a-26 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-27 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂,
- IIB-a-28 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-
30 MeHpA-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-29 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂.

- IIB-a-30 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
- IIB-a-31 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 5 IIB-a-32 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-33 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-34 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-10 MeHxA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-35 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- IIB-a-36 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
- 15 IIB-a-37 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-38 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-39 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-20 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-40 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-41 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 25 IIB-a-42 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- IIB-a-43 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,
- IIB-a-44 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-30 His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- IIB-a-45 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

- IIB-a-46 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-47 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- 5 IIB-a-48 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- IIB-a-49 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-10 Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-50 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- IIB-a-51 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu-NH₂,
- 15 IIB-a-52 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,
- IIB-a-53 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,
- IIB-a-54 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-20 Leu-NH₂,
- IIB-a-55 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH₂,
- IIB-a-56 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH₂,
- 25 IIB-a-57 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH₂,
- IIB-a-58 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-59 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-30 Tha-NH₂,
- IIB-a-60 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle-NH₂.

- IIB-a-61 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-62 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH₂,
- 5 IIB-a-63 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-64 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH₂,
- IIB-a-65 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-
- 10 Leu-NH₂,
- IIB-a-66 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu-NH₂,
- IIB-a-67 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- 15 IIB-a-68 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- IIB-a-69 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- IIB-a-70 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu-
- 20 NH₂,
- IIB-a-71 3,4-[18]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βHlle-tbuGly-NH₂,
- IIB-a-72 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- 25 IIB-a-73 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH₂,
- IIB-a-74 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
- IIB-a-75 4-[18]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-
- 30 His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH₂,
- 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperidil-4-carbonyl)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,

- 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 5 B-a-1: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-2: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-3: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 10 B-a-4: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-5: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 15 B-a-6: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-AOC-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-7: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- B-a-8: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 20 B-a-9: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-10: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 25 B-a-11: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-12: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-13: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 30 B-a-14: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,

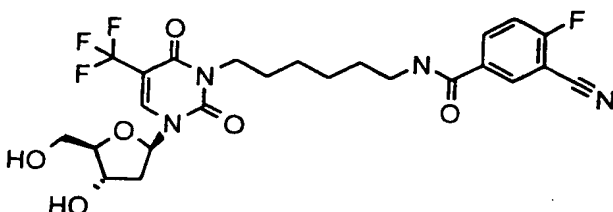
- B-a-15: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Arg-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-16: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Lys(Me)₂-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 5 B-a-17: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-18: 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-19: 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-10 NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-20: 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-1,4-cis-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-21: 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 15 B-a-22: 4-[19]-Fluor-3-trifluorometil-benzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-23: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- B-a-24: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil -Ser-Ser-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-20 Sta-Leu-NH₂,
- B-a-25: 4-[19]-Fluor-3-ciano-benzoil-DOA-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-26: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 25 B-a-27: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa-NH₂,
- B-a-28: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂.
- B-a-29: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-30 Leu-NH₂,
- B-a-30: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly-NH₂,

- B-a-31: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-32: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 5 B-a-33: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly-NH₂,
- B-a-34: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa-NH₂,
- B-a-35: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-10 Cpa-NH₂,
- B-a-36: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
- B-a-37: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
- 15 B-a-38: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-39: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-40: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 20 B-a-41: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-42: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa-NH₂,
- B-a-43: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-25 tBuGly-NH₂,
- B-a-44: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-Arg-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- B-a-45: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Arg-βAla-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 30 B-a-46: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-47: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-

- Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- B-a-48: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-49: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- 5 B-a-49: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- B-a-50: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu-NH₂,
- 10 B-a-51: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA - Leu-NH₂,
- B-a-52: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa-NH₂,
- B-a-53: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa-NH₂,
- 15 B-a-54: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu-NH₂,
- B-a-55: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu-NH₂,
- B-a-56: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu-NH₂,
- 20 B-a-57: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu-NH₂,
- B-a-58: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly-NH₂,
- B-a-59: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha-NH₂,
- 25 B-a-60: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-NIe-NH₂,
- B-a-61: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly-NH₂,
- 30 B-a-62: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly-NH₂,
- B-a-63: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-

- tbuGly-NH₂,
- B-a-64: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa-NH₂,
- 5 B-a-65: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- B-a-66: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu-NH₂,
- B-a-67: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- B-a-68: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- 10 B-a-69: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu-NH₂,
- B-a-70: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu-NH₂,
- B-a-71: 3,4-[19]-Difluorbenzoil-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βIle-tbuGly-NH₂,
- B-a-72: 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-15 Am,5-MeHpA-Cpa-NH₂,
- B-a-73: 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa-NH₂,
- B-a-74: 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla-NH₂,
- 20 B-a-75: 4-[19]-Fluor-3-ciano-fenilsulfonil -Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla-NH₂.
29. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-26 compreendendo:
- 25 • IIA-a-76: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-[-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- IIA-a-77: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIB-a-76: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava- [-c[Lys-(NMe)Phe-1Nal-D-Trp-Lys-Thr],
- 30 • IIB-a-77: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-β-c[Dpr-Met-(NMe)Phe-Tyr-D-Trp-Lys],
- IIA-a-78: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-

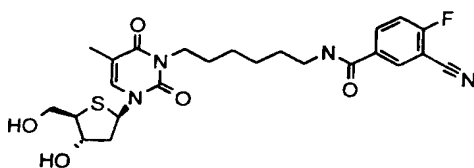
- Tyr-NH₂,
- IIA-a-79: 4-[18]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂,
 - IIA-a-78: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava-DCys-Leu-Ile-Thr-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂,
- 5 Tyr-NH₂,
- IIA-a-79: 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil- Ava- DCys-Leu-Ile-Val-Arg-Cys-Arg-Tyr-NH₂,
 - 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperidinil-4-carbonil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂
- 10 • 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-(piperazin-1-il-acetil)-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
- 4-[19]Fluor-3-ciano-benzoil-1,4-trans-Achc-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu-NH₂,
 - 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [¹⁹F],
- 15 • 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-fenilalanil-glicina amida [¹⁸F],
- 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [¹⁹F],
 - 3-ciano-4-flúor-benzoil-valil-β-alanil-histidil(π-Me)-glicina amida [¹⁸F],
 - 3-ciano-4-flúor-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida [¹⁹F],
- 20 • 3-ciano-4-flúor-benzoil-(5-aminopentanoil)-fenilalanil-(4(S)-amino-3(S)-hidróxi-6-metil)heptanoil-leucino amida [¹⁸F]
- 3-Ciano-4-[F-19]flúor-N-(timidinil-propil)-benzamida;
 - 3-Ciano-4-[F-18]flúor-N-(timidinil-propil)-benzamida;
 - 3-Ciano-4-[F-19]flúor-N-(2-[2-timidinil-etóxi]-etil)-benzamida;
- 25 • 3-Ciano-4-[F-18]flúor-N-(2-[2-timidinil-etóxi]-etil)-benzamida;
- 3-Ciano-4-[F-19]flúor-N-(timidinil-hexil)-benzamida;
 - 3-Ciano-4-[F-18]flúor-N-(timidinil-hexil)-benzamida;
 - 3-Ciano-4-[19F]flúor-N-(timidinil-butil)benzamida;
 - 3-Ciano-4-[19F]flúor-N-(timidinil-butil)benzamida;
- 30 • 3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,
- 3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,
 - 3-Ciano-4-flúor[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidróxi-5-hidroximetil-tetra-



em que F é ^{18}F ou ^{19}F ,

3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,

3-Ciano-4-flúor-N-(trifluorometil timidinil-hexil)benzamida,



em que F é ^{18}F ou ^{19}F ,

- 5 3-Ciano-4-flúor[F-18]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidróxi-5-hidroximetil-tetra-hidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6-dioxo-3,6-di-hidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;
 3-Ciano-4-flúor[F-19]-N-{6-[3-((2R,4S,5R)-4-hidróxi-5-hidroximetil-tetra-hidro-tiofen-2-il)5-metil-2,6-dioxo-3,6-di-hidro-2H-pirimidin-1-il]-hexil}-benzamida;
 3-CN,4-F-Bz-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-FA01010-Leu-NH₂,
- 10 4F,3CN-Bnz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGli-His(3Me)-Sta-Leu-NH₂,
 3-CF₃,4-F-Benzoil-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGli-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-NMeGli-His-Sta-Leu-NH₂, em
 que F é ^{18}F ou ^{19}F .

- 15 30. Composto de acordo com as reivindicações 1-26, em que P é selecionado do grupo compreendendo

- Seq ID 1 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Leu- NH₂
 Seq ID 2 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(Me)-Sta-Leu- NH₂
 Seq ID 3 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu- NH₂
 20 Seq ID 4 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Leu- NH₂
 Seq ID 7 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH₂
 Seq ID 8 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 12 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 17 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂

- Seq ID 23 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH₂
Seq ID 27 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-FA02010-Cpa- NH₂
Seq ID 28 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH₂
Seq ID 30 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH₂
5 Seq ID 32 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
Seq ID 33 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuGly- NH₂
Seq ID 34 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-4-Am-5-MeHxA-Cpa- NH₂
Seq ID 35 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH₂
Seq ID 36 Gln-DTrp-Ala-Val-Gly-His-Sta-tbuAla- NH₂
10 Seq ID 42 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-Cpa- NH₂
Seq ID 43 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-Sta-tBuGly- NH₂
Seq ID 46 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
Seq ID 48 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH₂
15 Seq ID 49 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
Seq ID 50 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-NMeHis-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
Seq ID 51 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu- NH₂
Seq ID 52 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH₂
Seq ID 53 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH₂
20 Seq ID 54 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu- NH₂
Seq ID 55 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu- NH₂
Seq ID 56 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu- NH₂
Seq ID 57 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu- NH₂
Seq ID 58 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly- NH₂
25 Seq ID 59 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH₂
Seq ID 60 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH₂
Seq ID 61 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH₂
Seq ID 62 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH₂
Seq ID 63 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH₂
30 Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH₂
Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu- NH₂

- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
 Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu- NH₂
 5 Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βIle-tbuGly- NH₂
 Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH₂
 Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH₂
 Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH₂
 Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH₂
 10 Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH₂
 Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
 Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA –ácido 4-amino-
 15 5-metil heptanoico -Leu- NH₂
 Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA –ácido 4-
 amino-5-metil heptanoico -Cpa- NH₂.

31. Método de preparação de um composto tendo a fórmula química geral II, em que **K = W**, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, método em que um composto tendo a fórmula química geral A, em que **K = LG-O**, é marcado com isótopo de flúor.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, compreendendo a etapa de acoplamento de um composto tendo a fórmula química geral A, em que **K = LG-O**, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, com isótopo de flúor para formar um composto tendo a fórmula química geral II, em que **K = W**, ou um sal farmacologicamente aceitável, hidrato ou solvato do mesmo.

33. Método de acordo com as reivindicações 31 e 32, em que **W** é isótopo de flúor e com mais preferência ¹⁸F.

34. Composição compreendendo um composto tendo a fórmula química geral A, em que **K = LG-O** ou **W**, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, e um veículo, diluente, adjuvante ou excipiente far-

maceuticamente aceitável.

35. Método de imagem de doenças, o método compreendendo introdução em um paciente de uma quantidade detectável de um composto marcado tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, ou de um sal, hidrato, éster, amida, solvato ou profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

36. Método de acordo com a reivindicação 35, em que W é ^{18}F .

37. Kit compreendendo um frasco vedado contendo uma quantidade predeterminada de um composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = LG-O$, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável.

38. Composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = LG-O$ ou W , de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável para uso como medicamento.

39. Composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável para uso como agente de imagem de diagnóstico.

40. Composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = W$, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-30, ou um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável para uso como agente de imagem para tomografia de emissão de positron (PET).

41. Composto de acordo com as reivindicações 38 a 40, em que W é isótopo de flúor e com mais preferência ^{18}F .

42. Uso de um composto tendo a fórmula química geral A, em que $K = LG-O$ ou W , como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, ou de um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmaceuticamente aceitável para a fabricação de um medicamento.

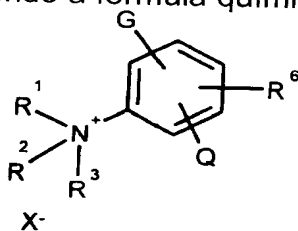
43. Uso de um composto tendo a fórmula química geral A, em

que **K = LG-O** ou **W**, como definido em qualquer uma das reivindicações 1-30, ou de um sal, hidrato, éster, amida, solvato e profármaco do mesmo farmacologicamente aceitável para a fabricação de um agente de imagem de diagnóstico.

5 44. Uso de acordo com a reivindicação 43, para a fabricação de um agente de imagem de diagnóstico para imagem de tecido em um sítio-alvo usando o agente de imagem.

45. Uso de acordo com a reivindicação 44, em que o agente de imagem é agente de imagem de tomografia de emissão de positron (PET).

10 46. Composto tendo a fórmula química geral V:



V

em que $N^+(R^1)(R^2)(R^3)$, X^- , $-G$ e $-Q$ têm o mesmo significado que o mostrado acima para compostos tendo a fórmula química geral A e R^6 é selecionado do grupo compreendendo $-S(O)_2-N(H)-CH_2-C(O)OH$, $-S(O)_2-N(Me)-CH_2-C(O)OH$ e $C(O)OH$.

15 47. Método de preparação de composto de fórmula A, em que **K = LG-O** através da reação de um composto de fórmula V com um agente de direcionamento.

20 48. Método de acordo com a reivindicação 47, em que o composto de fórmula A, em que **K = LG-O**, e o agente de direcionamento são reagidos opcionalmente com um agente de condensação.

49. Sequência de peptídeo selecionada de

- | | |
|-------------|--|
| 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 |
| 25 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
5	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
10	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
15	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
20	Seq ID 51	Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-AHMHxA -Leu- NH ₂
	Seq ID 52	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-Cpa- NH ₂
	Seq ID 53	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Cpa- NH ₂
	Seq ID 54	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-Leu- NH ₂
	Seq ID 55	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-DHis-Phe-Leu- NH ₂
25	Seq ID 56	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-Leu- NH ₂
	Seq ID 57	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhIle-Leu- NH ₂
	Seq ID 58	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βhLeu-tbuGly- NH ₂
	Seq ID 59	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Tha- NH ₂
	Seq ID 60	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Nle- NH ₂
30	Seq ID 61	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Phe-tbuGly- NH ₂
	Seq ID 62	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-NMeHis-Tha-tbuGly- NH ₂
	Seq ID 63	Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Tha-tbuGly- NH ₂

- Seq ID 64 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His(3Me)-Phe-Cpa- NH₂
- Seq ID 65 Gln-Trp-Ala-NMeVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 66 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-NMePhe-Leu- NH₂
- Seq ID 67 Gln-DTrp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- 5 Seq ID 68 Gln-Trp-DAla-Val-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 69 Gln-Trp-Ala-DVal-βAla-His-Phe-Leu- NH₂
- Seq ID 70 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-DPhe-Leu- NH₂
- Seq ID 71 Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-βHlle-tbuGly- NH₂
- Seq ID 72 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-Cpa- NH₂
- 10 Seq ID 73 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-Cpa- NH₂
- Seq ID 74 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-Sta-tbuAla- NH₂
- Seq ID 75 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His-4-Am,5-MeHpA-tbuAla- NH₂
- Seq ID 77 Gln-Trp-Ala-Val-His(Me)-Sta-Leu- NH₂
- Seq ID 82 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-FA4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
- 15 Seq ID 90 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
- Seq ID 91 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-4-Am,5-MeHpA-Leu- NH₂
- Seq ID 101 Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA –ácido 4-amino-5-metil heptanoico -Leu- NH₂
- Seq ID 102 Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)- 4-Am-5-MeHpA – ácido 4-amino-5-metil heptanoico -Cpa- NH₂.
- 20

FIG. 1

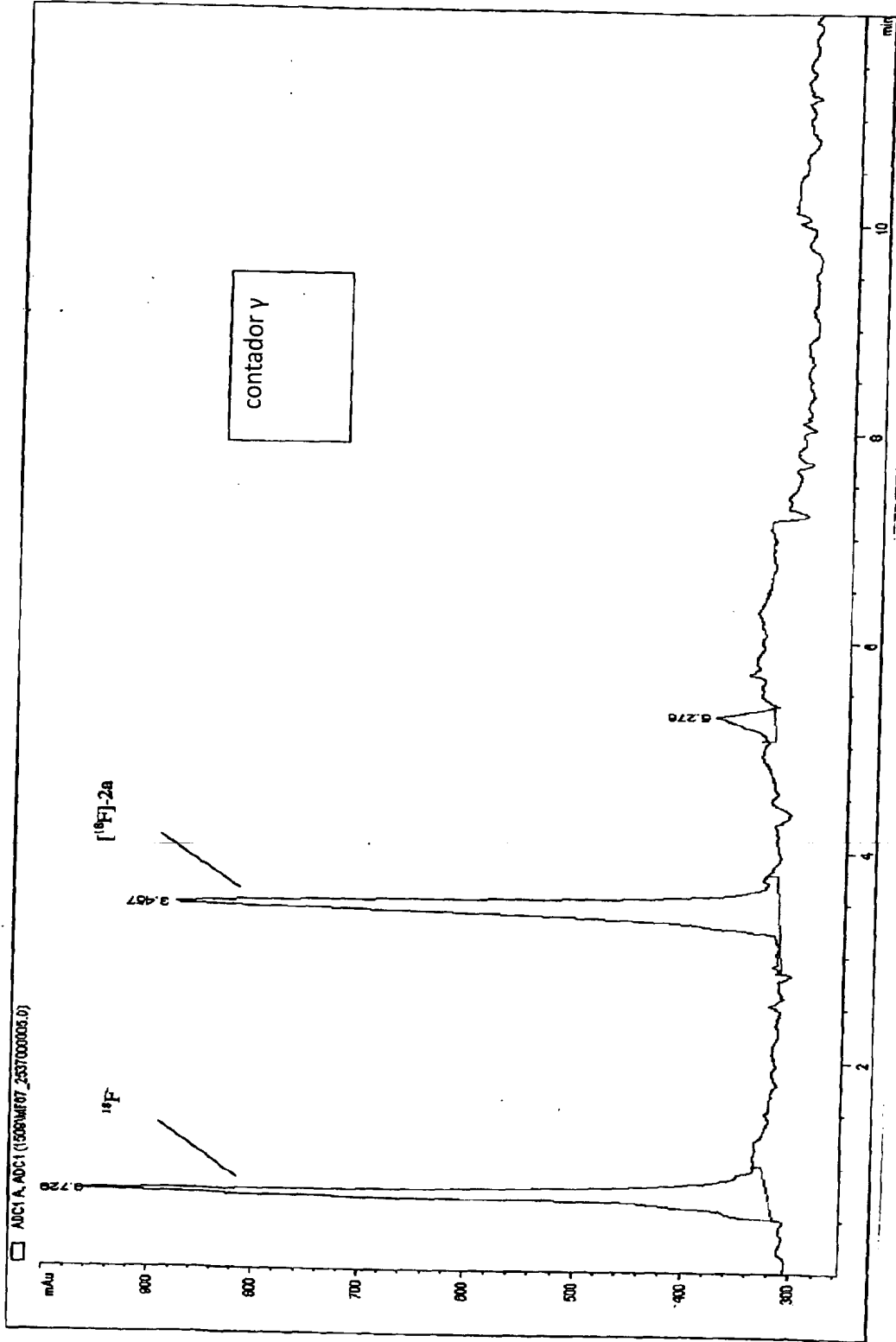


FIG. 2

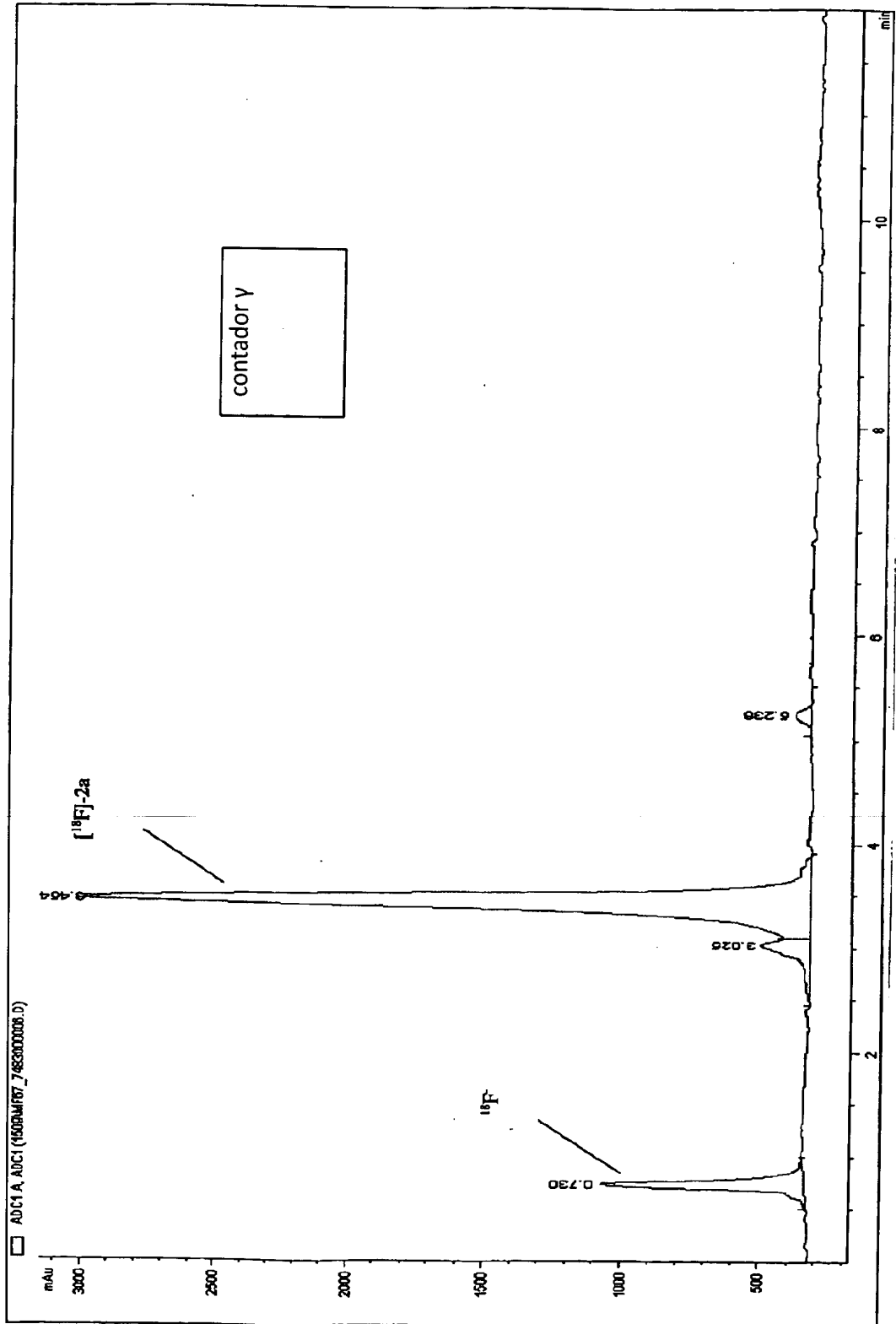


FIG. 3

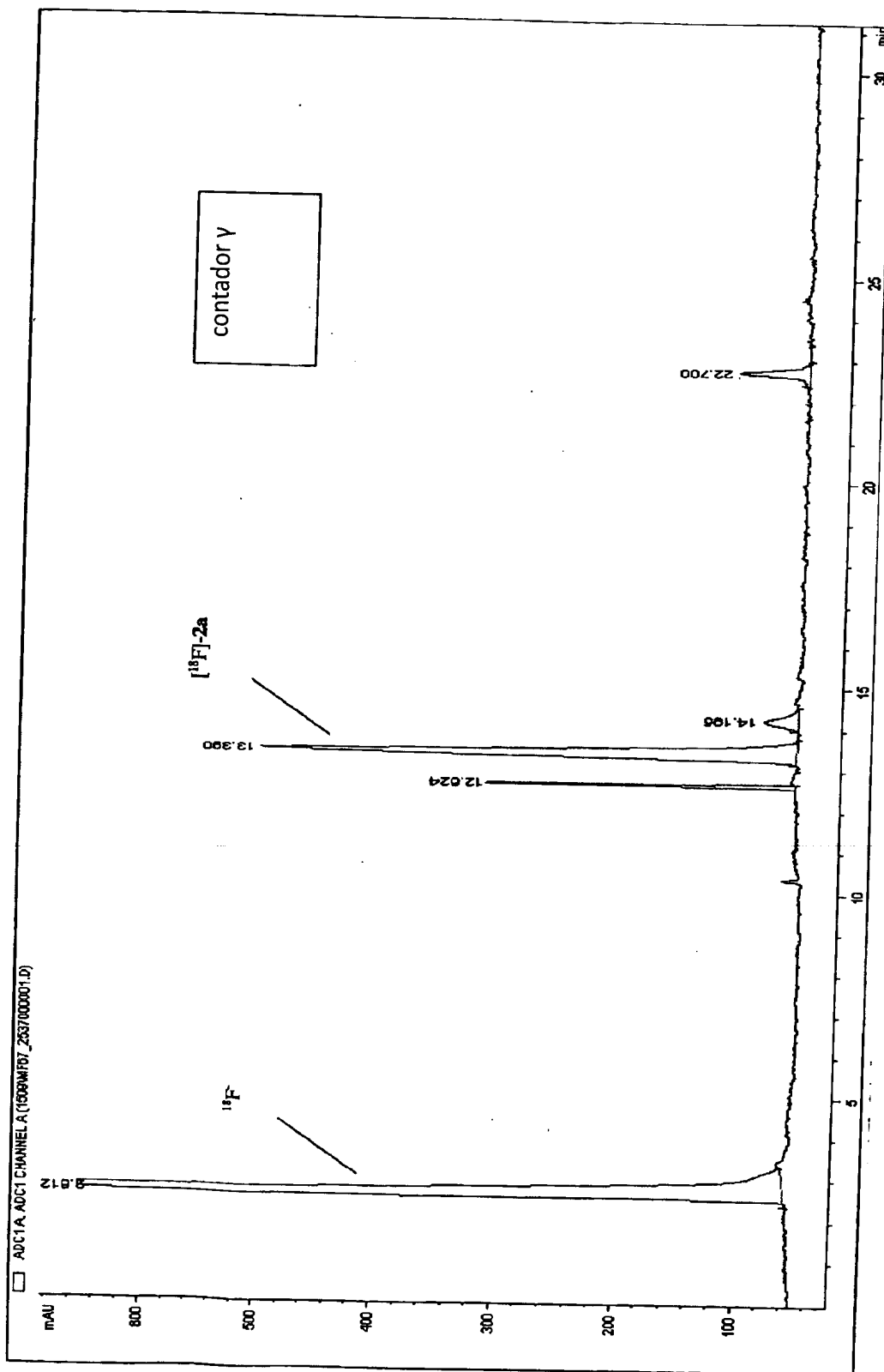


FIG. 4

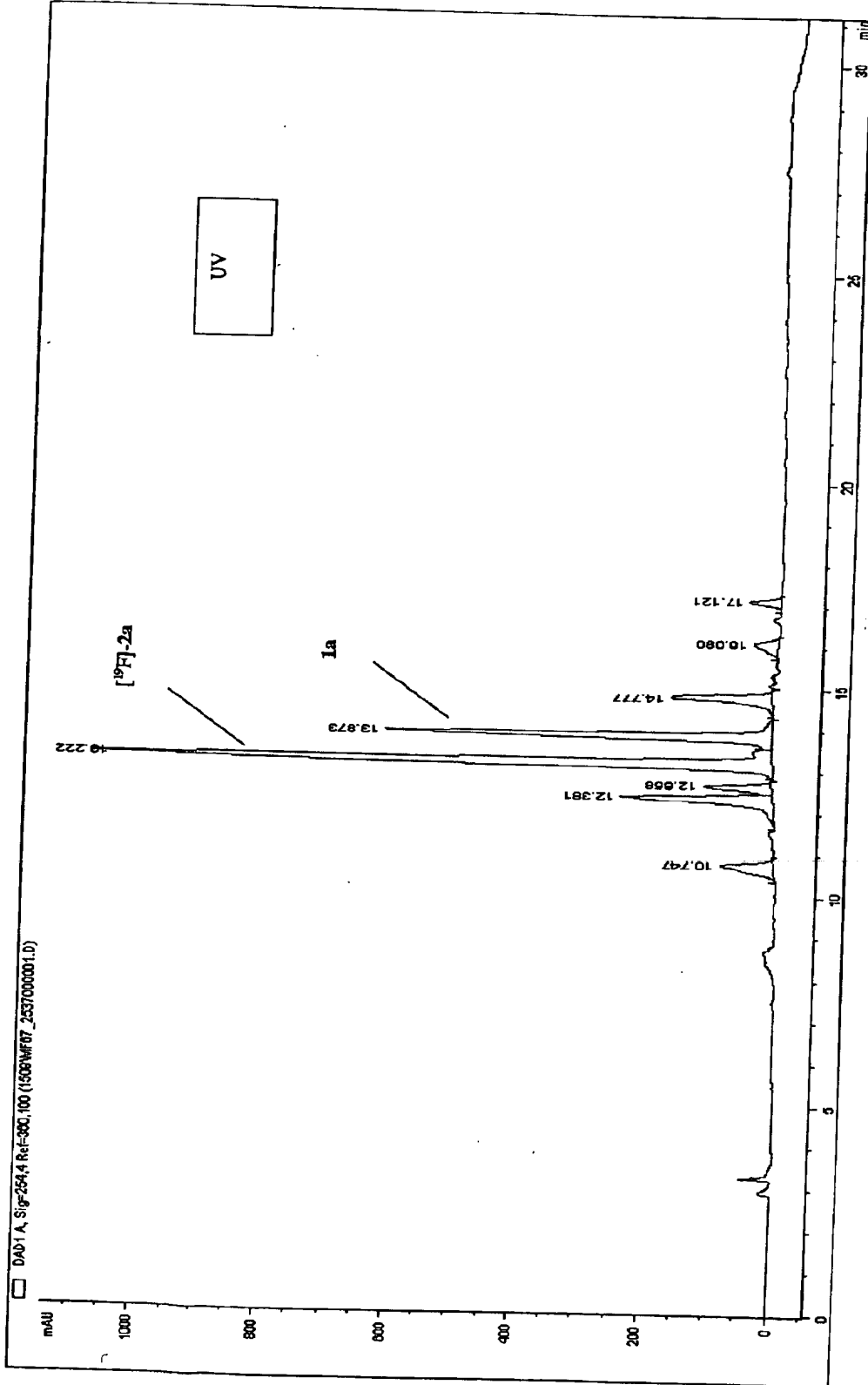


FIG. 5

Análogos de Bombesina para PET: Comparação com 18F-colina (FCH)

Razões Tumor/Tecido de análogo de F-18-BN em comparação com F-18-Colina e F-18-FB-Lys-BN em camundongos carregando tumor PC-3 (1h p.i.)

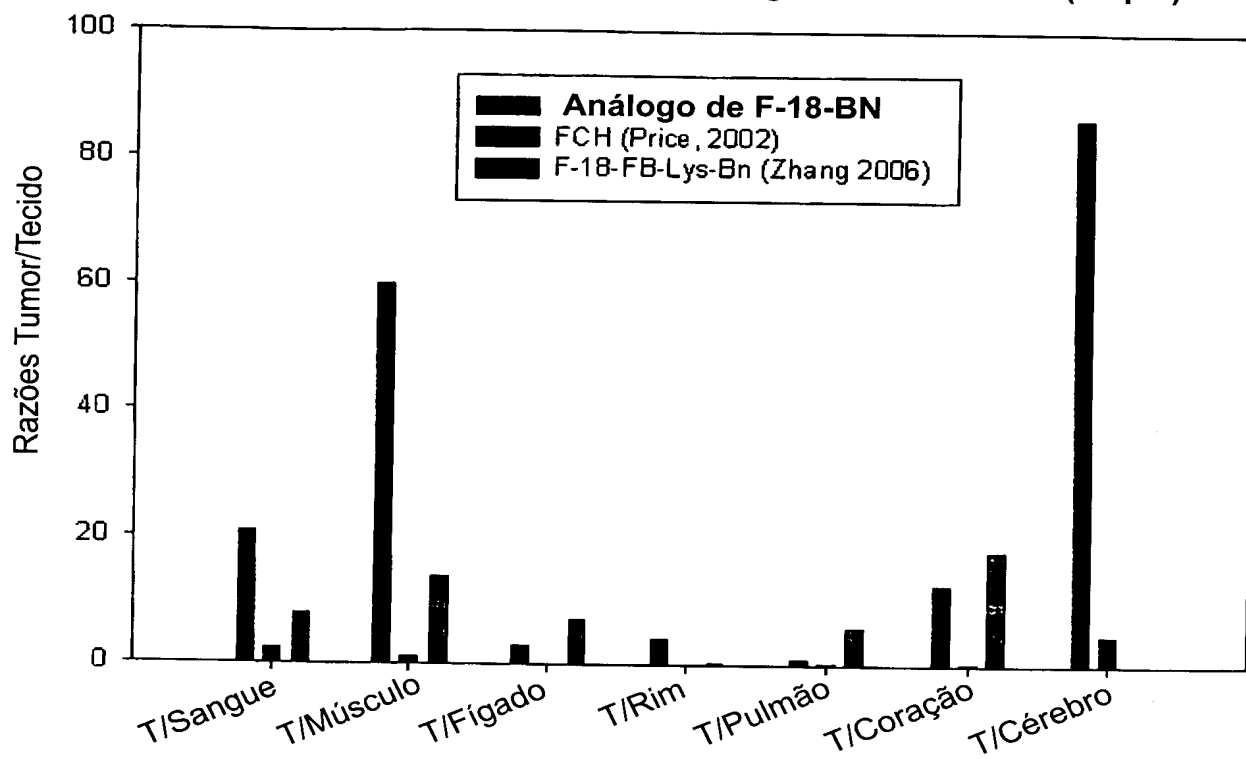


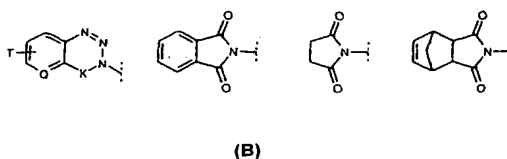
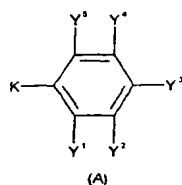
Tabela 1

Seqüência de peptídeo	Afinidade de Ligação (Ic ₅₀)	Tumor % ID/g	Panc. %ID/g	Bloqueio 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%	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%	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%	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%	25,3
4F,3CN-Benz-Arg-Ava-Gln-Trp-Ala-Val-NMeGly-His(3Me)-Sta-Leu-NH2	2.3 nM	1,59	3,51	50-80%	16,77

RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODOS DE RADIOFLUORAÇÃO".

A presente invenção refere-se a compostos benzeno substituídos radiomarcados para imagem de diagnóstico. A presente invenção provê métodos para preparação de tais compostos, em particular, preparação de novos compostos que servem como precursores para marcação com ^{18}F , e o uso dos compostos então marcados com ^{18}F para imagem de diagnóstico. Fórmula (A),



em que um de $-\text{Y}^1$, Y^2 , $-\text{Y}^3$, $-\text{Y}^4$ e Y^5 é $-\text{A-B-D-P}$, em que $-\text{A-B-D}$ é uma ligação ou espalador, P é peptídeo, peptidomimético, oligonucleotídeo ou molécula pequena. K é LG-O ou W , em que: LG- é deletado do grupo compreendendo a fórmula (B), em que T é H ou Cl , Q é CH ou N , K está ausente ou é C=O . W é isótopo radioativo ou não radioativo de flúor, com mais preferência ^{18}F .