



**Assinado
Digitalmente**

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0720465-5

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0720465-5

(22) Data do Depósito: 17/12/2007

(43) Data da Publicação do Pedido: 03/07/2008

(51) Classificação Internacional: C07C 303/28; C07C 303/44; C07C 309/65; A61K 51/00; C07B 59/00; G01T 1/161; G21G 4/08.

(30) Prioridade Unionista: JP 2006-351883 de 27/12/2006.

(54) Título: PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE COMPOSTO DE PRECURSOR PARA COMPOSTO ORGÂNICO MARCADO COM HALOGÊNIO RADIOATIVO

(73) Titular: NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.. Endereço: 3-4-10, Shinsuna, Koto-ku, Tokyo 1360075, JAPÃO(JP)

(72) Inventor: MASAHI TOYAMA; AKIO HAYASHI.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 27/11/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 27/11/2018

Assinado digitalmente por:

Alexandre Gomes Ciano

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção
para “**PROCESSO PARA PRODUÇÃO DE COMPOSTO
PRECURSOR PARA COMPOSTO ORGÂNICO
MARCADO COM HALOGÊNIO RADIOATIVO**”.

5 CAMPO TÉCNICO

A presente invenção se refere a um processo para produção de um composto orgânico que pode ser adequadamente utilizado na produção de um composto orgânico marcado com halogênio radioativo, que é um ingrediente eficaz
10 dos agentes usados na tomografia por emissão de pósitrons (PET).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O exame de medicina nuclear possibilita o diagnóstico pela administração de um agente contendo um composto marcado com um radioisótopo específico como um
15 ingrediente eficaz (daqui em diante chamado de “radiofármaco”) por via intravenosa a um corpo humano e pela detecção de uma radiação emitida pelo composto, seguido da informação de imagem obtida pela sua radiação. O exame de medicina nuclear é eficaz no diagnóstico de uma variedade de doenças, inclusive
20 cardiopatias e câncer, e se caracteriza não apenas pela sua alta especificidade e sensibilidade a doenças, mas também pela vantagem de fornecer informações quanto à funcionalidade de lesões, comparado a outras técnicas de exame.

Além disso, os radiofármacos são produzidos
25 pela marcação de um composto não-marcado (daqui em diante chamado de “precursor de marcação”) quando necessário, e

realizando operações de preparação, como a purificação. Portanto, o precursor de marcação é muito importante como matéria-prima para a sintetização de um ingrediente eficaz, e um método para produzir uma quantidade grande, a baixo custo, do precursor de marcação, é necessário para o desenvolvimento de radiofármacos.

Recentemente, o ácido [^{18}F]1-amino-3-fluorciclobutanocarboxílico foi pesquisado e desenvolvido como um novo radiofármaco. Espera-se que o [^{18}F]-FACBC seja desenvolvido como um agente de diagnóstico tumoral, uma vez que é considerado como tendo a propriedade de ser absorvido em uma célula via um transportador de aminoácidos e ser em grande medida absorvido nas células tumorais, que são altamente proliferativas e ativas na síntese protéica.

Sabe-se que, como o [^{18}F]-FACBC, existem compostos que diferem no estereoisômero, que são chamados de chamados de forma sin ou forma anti (daqui em diante chamados de sin-[^{18}F]-FACBC ou anti-[^{18}F]-FACBC). Uma vez que os estereoisômeros costumam ser diferentes quanto às propriedades físicas e químicas, sin-[^{18}F]-FACBC e anti-[^{18}F]-FACBC são definidos como compostos diferentes no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Portanto, quando [^{18}F]-FACBC é usado como um ingrediente eficaz de um produto farmacêutico, o produto farmacêutico deve ter uma composição compreendendo substancialmente qualquer um dos estereoisômeros.

Por outro lado, o método para produzir uma grande quantidade de um composto de marcação a baixo custo é importante para o [^{18}F]-FACBC. Geralmente, como precursores de marcação de compostos radioativos marcados com ^{18}F ,
5 utilizam-se compostos em que um grupo abandonador, tal como triflato, é introduzido nos sítios a serem marcados, e tais compostos geralmente são produzidos da seguinte forma. Em primeiro lugar, um composto que é substituído pelo grupo OH em uma posição de ^{18}F de um composto radioativo é sintetizado.
10 Em seguida, um grupo abandonador, tal como triflato, é introduzido no grupo OH, e um grupo protetor é adicionalmente introduzido, se necessário. O mesmo método de síntese é revelado para o precursor de marcação de [^{18}F]-FACBC (Documento de Patente 1).

15 A propósito, para um [^{18}F]-FACBC, a inversão ocorre na etapa de introdução do ^{18}F . Portanto, por exemplo, na síntese do precursor de marcação usado para a síntese de anti- ^{18}F -FACBC, um composto em que o grupo OH é introduzido na posição sin oposta à posição ^{18}F precisa ser sintetizado. De
20 modo similar, na síntese do precursor de marcação usado para a síntese de sin- ^{18}F -FACBC, um composto em que o grupo OH é introduzido na posição anti precisa ser sintetizado.

Para conveniência, os compostos são daqui em diante abreviados e representados como se segue. Conforme
25 necessário, o termo anti- ou sin- que indica um estereoisômero é prefixado, e no caso em que ele não é prefixado, significa que é

uma mistura dos mesmos. Forma protegida: Um FACBC em que um grupo amino e um grupo carboxila do mesmo são protegidos.

Forma OH: uma forma protegida na qual um grupo OH é introduzido em uma posição na qual ^{16}F será
5 introduzido.

Aduto do grupo abandonador: uma forma OH na qual um grupo abandonador é introduzido em um grupo OH do mesmo.

O documento de Publicação Internacional N^o
10 WO97/017092 revela um método para sintetizar éster metílico do ácido 1-1-butilcarbamato-3-trifluormetanosulfonóxi-ciclobutano-1-carboxílico como um precursor de marcação do [^{18}F]-FACBC (Documento de Patente 1). [0010]

O documento de Publicação Internacional N^o
15 WO04/056725 revela um método para síntese de éster metílico do ácido sin-1-t-butoxicarbonilamino-3-[1,2,3,4-tetrafluor-2-(1,1,2,2-tetrafluor-2-iodoetóxi)etanosulfonilóxi]-ciclobutano carboxílico como um precursor de marcação do anti-[^{18}F]-FACBC. Este é, como mencionado acima, um método para sintetizar uma forma
20 sin-OH, e então sintetizar um aduto do grupo abandonador-sin. [0011]

Documento de Patente 1: documento de Publicação Internacional N^o WO97/017092

Documento de Patente 2: documento de
25 Publicação Internacional N^o WO04/056725

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA A SER RESOLVIDO PELA INVENÇÃO

Como mencionado acima, o documento de Publicação Internacional N^o WO97/017092 revela um método para sintetizar um precursor de marcação de [¹⁸F]-FACBC. No entanto, a publicação não diferencia nenhum estereoisômero em cada etapa. [0013]

O documento de Publicação Internacional N^o WO04/056725 revela um método para síntese de éster metílico do ácido sin-1-t-butoxicarbonilamino-3-[1,2,3,4-tetrafluor-2-(1,1,2,2-tetrafluor-2-iodoetóxi)etanosulfonilóxi]-ciclobutanocarboxílico como um precursor de marcação do anti-[¹⁸F]-FACBC. No entanto, isso é complicado, pois cada etapa até a síntese de uma forma anti-OH exige a purificação de um estereoisômero. [0014]

A presente invenção foi concebida em vista das circunstâncias acima, e com o objetivo de oferecer um método simples para produzir um aduto do grupo abandonador-sin como um precursor do anti-[¹⁸F]-FACBC.

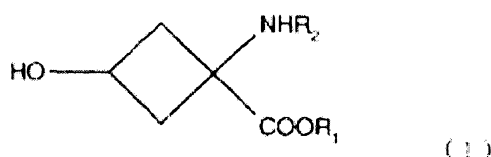
MEIOS PARA SOLUCIONAR O PROBLEMA

Como resultado de pesquisas minuciosas, os presentes inventores descobriram que o aduto do grupo abandonador sin e o aduto do grupo abandonador anti possuem uma diferença na reatividade com uma base. Quando uma base específica é adicionada a um sistema de reação em uma etapa de introduzir um grupo abandonador, o aduto do grupo abandonador sin, que não é hidrossolúvel, não apresenta reatividade com a base

e é estável. Por outro lado, o aduto do grupo abandonador anti reage facilmente com a base, e se torna um composto hidrossolúvel. Ao escolher um método de purificação utilizando a diferença na solubilidade entre os adutos do grupo abandonador, o aduto do grupo abandonador sin pode ser seletivamente obtido sem nenhuma purificação complicada, mesmo a partir de uma mistura da forma sin-OH e da forma anti-OH, adicionando a ela uma base específica para efetuar a reação na etapa de introduzir um grupo abandonador.

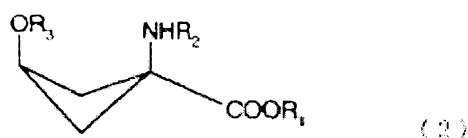
O presente processo para produção de um composto precursor do anti-[^{18}F]-FACBC é caracterizado por compreender:

uma etapa de reação para propiciar uma condição de reação a uma solução contendo um composto representado pela seguinte formulação (1): [0017J



junto com um composto que reage com o grupo OH do composto representado pela fórmula (1) para se tornar um grupo abandonador, e uma base, e

uma etapa de purificação para purificar uma solução de reação resultante da etapa de reação a fim de obter um estereoisômero substancialmente único de um composto representado pela seguinte fórmula (2):



R_1 representa um grupo protetor de um grupo carboxila, e não está particularmente limitado, contanto que seja um grupo protetor usado para o grupo carboxila. De preferência, pode-se usar um grupo alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada, com 1 a 5 átomos de carbono, ou um substituinte aromático. Mais preferencialmente, pode-se usar o grupo metila, o grupo etila, o grupo t-butila ou o grupo fenila. [0022]

R_2 representa um grupo protetor de um grupo amino, e não está particularmente limitado, contanto que seja um grupo protetor usado para um grupo amino. De preferência, pode-se usar um substituinte alquilocarbonila de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 7 átomos de carbono, um substituinte alquenilocarbonila de cadeia linear ou cadeia ramificada com 3 a 7 átomos de carbono, um grupo alquilcarbonila saturado ou insaturado com 2 a 7 átomos de carbono, um substituinte benzilocarbonila com 7 a 12 átomos de carbono, um substituinte alquilditiooxicarbonila com 2 a 7 átomos de carbono, um substituinte alquilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, um substituinte alquenilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, um substituinte benzamida com 6 a 11 átomos de carbono, um substituinte imina aromático com 6 a 11 átomos de carbono, um substituinte alquilamina de cadeia linear ou

cadeia ramificada com 1 a 6 átomos de carbono, um substituinte alquenilamina de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono ou um substituinte benzilamina com 6 a 11 átomos de carbono. Mais preferencialmente, pode-se usar o grupo t-butoxicarbonila, o grupo ariloxicarbonila ou o substituinte N-benzilidenoamina. [0023]

Exemplos do composto que reage com o grupo OH do composto representado pela fórmula (1) para se tornar um grupo abandonador na etapa de reação incluem um ácido alquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com 1 a 10 átomos de carbono, um ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com 1 a 9 átomos de carbono, um ácido sulfônico aromático e um cloreto de ácido sulfônico aromático. Como um ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com a 1 a 10 átomos de carbono, utiliza-se preferencialmente o ácido metanosulfônico. Como um ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com a 1 a 9 átomos de carbono, utiliza-se preferencialmente o ácido trifluormetanosulfônico. Como o ácido sulfônico aromático, utiliza-se preferencialmente um composto selecionado dentre o grupo que consiste de ácido toluenosulfônico, ácido nitrobenzenosulfônico e ácido benzenosulfônico. Como o cloreto de ácido sulfônico aromático, utiliza-se preferencialmente um composto selecionado dentre o grupo que consiste de cloreto de ácido toluenosulfônico, cloreto de ácido benzenosulfônico e cloreto de ácido nitrobenzenosulfônico.

Exemplos da base adicionada na etapa de reação são selecionados dentre o grupo que consiste de uma alquilamina primária a terciária, de cadeia linear ou cadeia ramificada, com 1 a 10 átomos de carbono, um composto heterocíclico contendo nitrogênio com 2 a 20 átomos de carbono e um composto heteroaromático contendo nitrogênio com 2 a 20 átomos de carbono. Como a alquilamina primária a terciária, seleciona-se, preferencialmente, alquilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina ou tripolilamina. Como o composto heterocíclico contendo nitrogênio, seleciona-se preferencialmente pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina, piperazina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano, pirrolina, aziridina ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno. Como o composto heteroaromático contendo nitrogênio, seleciona-se preferencialmente pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, imidazol, ou pirazol. Mais preferencialmente, utiliza-se piridina de preferência.

O solvente usado na etapa de reação não está particularmente limitado, contando que seja um solvente capaz de dissolver o composto representado pela fórmula (1), bem como o composto reagindo com o grupo OH desse composto, para se tornar um grupo abandonador e uma base, e não possua reatividade com esses compostos. De preferência, pode-se usar um solvente polar, e mais preferencialmente, utiliza-se clorofórmio e piridina.

A temperatura de reação na etapa de reação é, de preferência, uma temperatura inferior à temperatura ambiente, mais preferencialmente, não maior do que 4°C, e mais preferencialmente, por volta de 0°C. Neste caso, deve-se observar que, se a temperatura de reação for muito alta, ela geralmente se tornará a causa da geração de um subproduto. A temperatura de reação precisa apenas ser uma temperatura não menor do que o ponto de solidificação do solvente. No entanto, deve-se notar que, se a temperatura de reação for muito baixa, o progresso da reação geralmente se tornará muito lento. Uma concretização preferível inclui um método para realizar a reação a uma temperatura controlada sob banho-maria ou solvente resfriado. O tempo de reação não se limita de forma específica, contanto que seja suficiente para a reação ter continuidade.

Como um processo de purificação na etapa de purificação, podem ser utilizados vários processos utilizando uma diferença na solubilidade. De preferência, pode-se usar um processo de purificação, tal como um processo de extração líquido-líquido, um processo de separação por coluna e um processo de purificação de pasta semifluida. Mais preferencialmente, pode-se usar um processo de extração líquido-líquido.

EFEITO DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, tornou-se possível obter de forma fácil e eficaz um aduto do grupo

abandonador sin, que é um precursor de marcação útil para obter o anti-[^{18}F]-FACBC.

MELHOR MODO PARA REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

5 A seguir, será descrito um processo para a produção do composto da presente invenção tomando, como exemplo, a produção de éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico.

10 Primeiramente, uma solução de 5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína em uma solução de hidróxido de bário saturada é mantida sob refluxo, adicionando-se ácido sulfúrico à solução mantida sob refluxo para ajustar seu pH para cerca de 7. A solução é então filtrada e o líquido filtrado é
15 concentrado para permitir que o ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico se precipite como cristais brancos (Etapa 1). O ácido utilizado para o ajuste do pH pode ser outro ácido além do ácido sulfúrico, mas precisa ser um ácido que forme um sal inorgânico insolúvel em água com bário.
20 Enquanto isso, na presente invenção, um estereoisômetro de 5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína usado nessa etapa não exige purificação, e uma mistura da forma sin/forma anti pode ser usada em sua forma original.

25 Em seguida, o ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico é seco totalmente para remover a água e depois dissolvido em etanol. Uma base e

cloreto de tionila são então adicionados à solução de etanol nesta ordem, agitados à temperatura ambiente e depois aquecidos sob refluxo a cerca de 95°C. Após a reação ter ocorrido inteiramente, a solução é concentrada sob pressão reduzida para produzir éster etílico do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos (Etapa 2).

A base adicionada à solução de reação na etapa cima pode ser qualquer base, contanto que seja capaz de aprisionar o ácido clorídrico produzido durante a reação. De preferência, pode-se utilizar trietilamina. A quantidade da base a ser utilizada é igual ou maior do que a de cloreto de tionila.

A quantidade de cloreto de tionila precisa ser igual ou maior do que a da matéria-prima da reação, a saber, o ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico. Se a quantidade de cloreto de tionila for muito pequena, ocorre o efeito adverso de que a esterificação etílica não progride de maneira suficiente. Se a quantidade de cloreto de tionila for muito grande, produz-se ácido clorídrico em excesso, tendo como efeito adverso a necessidade de uma quantidade maior de base. Nas concretizações preferidas, a quantidade de cloreto de tionila é igual ou menor do que 5 equivalentes do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

Em seguida, adiciona-se éster etílico do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico a uma solução de uma pequena quantidade de base em um solvente alcoólico, como etanol. A suspensão resultante é agitada sob resfriamento,

adicionando-se bicarbonato de t-butila à suspensão e deixando-os reagir à temperatura ambiente (FIG. 1, Etapa 3). Como solvente alcoólico, utiliza-se preferencialmente o etanol, embora possam ser utilizados vários tipos de álcool. A quantidade da base precisa ser suficientemente pequena em relação à do álcool, mas se a quantidade for muito pequena, o andamento da reação se torna desfavoravelmente lento. Nas concretizações preferidas, utiliza-se uma solução na qual a razão de álcool para base é de 9:1. A quantidade de bicarbonato de t-butila precisa ser uma equivalente ou mais do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico, e, de preferência, é de 1,5 equivalentes do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

Essa operação torna possível produzir éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benzilóxiciclobutano-1-carboxílico.

O éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico sintetizado conforme dito acima é dissolvido em um solvente alcoólico, tal como etanol ou um solvente de éster-acetato, tal como éster-etila-acetato, e paládio suportado em carvão ativo (concentração: 10 p/p% ou mais em relação ao substrato) é adicionado à solução em uma atmosfera de hidrogênio para deixá-los reagir sob agitação à temperatura ambiente. A solução de reação é então filtrada em Celita, e o líquido filtrado é concentrado e purificado para produzir éster etílico do ácido 1-(N-

(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidróxi-ciclobutano-1-carboxílico
(Etapa 4).

O éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidróxi-ciclobutano-1-carboxílico
5 resultante é dissolvido em um solvente orgânico, tal como éter dietílico. Em seguida, o éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)ciclobutano-1-carboxílico é produzido pela adição de uma base e anidrido trifluormetanosulfônico à solução resultante e propiciando-a uma
10 condição de reação (Etapa 5). Na presente invenção, um estereoisômetro do éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidróxi-ciclobutano-1-carboxílico usado nesta etapa não exige purificação, e uma mistura da forma sin/forma anti pode ser usada em seu estado original, diferente
15 dos métodos revelados anteriormente (por exemplo, o método descrito na referência (documento de Publicação Internacional N^o WO04/056725)).

Como a base, pode-se usar uma alquilamina, um composto heterocíclico contendo nitrogênio e um composto
20 heteroaromático contendo nitrogênio. Em uma concretização preferível, utiliza-se piridina como um solvente para dissolução, bem como uma base.

Finalmente, ao purificar a solução de reação, é possível obter o éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-
25 ciclobutano-1-carboxílico como um estereoisômero

substancialmente único. Como um processo de purificação preferível, pode-se usar um processo de extração líquido-líquido em que água, um solvente orgânico, tal como éter e um ácido são adicionados à solução de reação para purificar a camada orgânica.

5 Compostos da presente invenção além dos descritos acima também podem ser sintetizados por etapas similares às descritas acima. Por exemplo, quando se sintetiza um composto no qual um substituinte éster do ácido haloalquilsulfônico sem ser o substituinte triflato, um substituinte
10 éster do ácido alquilsulfônico ou um substituinte éster do ácido sulfônico aromático é ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de ciclobutano, a reação na etapa 5 pode ser realizada de forma similar à descrita acima, com a exceção de que é utilizado um anidrido sulfônico ou sulfonílico de halogênio diferente em
15 vez do anidrido trifluormetanosulfônico. [0037]

Quando é sintetizado um composto em que um substituinte alquiloxicarbonila diferente de um substituinte t-butoxicarbonila, um substituinte alqueniloxicarbonila ou um substituinte benziloxicarbonila é ligado ao grupo amino na
20 posição 1, a reação na etapa 3 descrita acima pode ser realizada usando vários alquilcloroformiatos, alquenilcloroformiatos ou benzilcloroformiatos, respectivamente, em vez de bicarbonato de t-butila. De modo similar, um composto em que um substituinte imina aromático é ligado ao grupo amino pode ser sintetizado ao
25 permitir que o benzaldeído tenha um substituinte para reagir com o grupo amino na etapa 3.

Quando uma forma 1-propilester e uma forma isopropilester são sintetizadas, pode-se utilizar 1-propanol e isopropanol, respectivamente, como o álcool para a reação na etapa 2 descrita acima.

Em seguida, como exemplo de uso dos novos compostos orgânicos de aminoácidos de acordo com a presente invenção, será descrito um método no qual o anti-[^{18}F]FACBC é sintetizado usando o éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico sintetizado acima.

A síntese do anti-[^{18}F]FACBC é realizada em duas etapas: uma etapa de adicionar flúor radioativo ao precursor; e uma etapa de desproteger o composto ao qual o flúor radioativo foi adicionado.

O flúor radioativo pode ser obtido por um método conhecido, por exemplo, um método no qual água enriquecida com H_2^{18}O é utilizada como alvo e exposta ao bombardeio com prótons. Neste caso, o flúor radioativo existe na água enriquecida com H_2^{18}O como alvo. A água enriquecida com H_2^{18}O contendo flúor radioativo é deixada passar, por exemplo, através de uma coluna de troca aniônica de modo que o flúor radioativo seja adsorvido e coletado na coluna, com isso sendo separado da água enriquecida com H_2^{18}O . Após isso, deixa-se passar uma solução de carbonato de potássio através da coluna para eluir o flúor radioativo, e o eluato é suplementado

com um catalisador de transferência de fase e evaporado à secura, ativando assim o flúor radioativo.

Em seguida, o flúor radioativo seco é dissolvido em acetonitrilo, e o éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico, como precursor, é adicionado à solução de acetonitrilo para deixá-los reagir sob aquecimento. Como resultado, adiciona-se flúor radioativo ao precursor, por meio do que é sintetizado o éster etílico do ácido anti-[^{18}F]-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorciclobutano-1-carboxílico.

O éster etílico do ácido anti-[^{18}F]-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorciclobutano-1-carboxílico é desesterificado e desprotegido para produzir anti-[^{18}F]FACBC como composto-alvo. A desesterificação e a desproteção podem ser realizadas, por exemplo, pelo método descrito na referência (Documento de Patente; documento de Publicação Internacional N^o WO97/017092). A quantidade de ácido a ser adicionada não precisa ser restrita, contanto que a quantidade possa oferecer uma condição ácida suficiente para a desproteção.

EXEMPLO

Daqui em diante, a presente invenção é descrita em mais detalhes com referência aos Exemplos; no entanto, deve-se apreciar que os detalhes dos Exemplos não têm a intenção de limitar a presente invenção.

Exemplo 1: Síntese do éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico

Hidrólise da sin-hidantoína (FIG. 1, Etapa 1)

5 250 mL de uma solução de hidróxido de bário saturada foram adicionados a 6,15 g (correspondendo a 25 mmol) de 5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína e aquecidos sob refluxo em um banho de óleo a 114°C durante 24 horas ou mais para produzir ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

10 Em seguida, a análise TLC foi realizada utilizando-se, como solventes móveis, dois tipos de sistemas: clorofórmio/metanol = 5/1 (valor R_f da sin-hidantoína = em torno de 0,6) e clorofórmio/metanol = 95/1 (valor R_f da sin-hidantoína = por volta de 0,3), e o término da reação foi confirmado (por coloração

15 com UV e ácido fosfomolibdico). Enquanto isso, a razão de sin/anti na hidantoína usada na reação foi de cerca de 65/35.

Após o término da reação ser confirmado, a solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e cerca de 27 mL de 1 mol/mL ácido sulfúrico foi adicionado para

20 neutralizar a solução de reação. Após a neutralização, a solução de reação foi adicionalmente agitada à temperatura ambiente durante 5 minutos, e o precipitado formado foi removido por filtração. O líquido filtrado foi concentrado para produzir 19,07 g de sólido branco como uma mistura de ácido 1-amino-3-

25 benziloxiciclobutano-1-carboxílico e um sal inorgânico.

Esterificação etílica (FIG. 1, Etapa 2)

19,07 g de ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico, que tinha sido totalmente seco para remover a água, foram dissolvidos em 250 mL de etanol. A esta solução, 9,5 mL (correspondendo a 75 mmol) de trietilamina foram adicionados e resfriados a -78°C durante 20 minutos, e então 4,6 mL (correspondendo a 62,5 mmol) de cloreto de tionila foram adicionados. A solução de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente por 1 hora, seguido por aquecimento sob refluxo em um banho de óleo a 95°C durante a noite. O término da reação foi confirmado por análise TLC usando um solvente móvel de clorofórmio/metanol = 95/1 (valor R_f do composto-alvo = cerca de 0,6) (confirmado por coloração com UV e ácido fosfomolibdico). Após o término da reação ser confirmado, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir éster etílico do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

Adição de Boc (FIG. 1, Etapa 3)

7,64 g de éster etílico do ácido 1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico foram dissolvidos em 250 mL de uma solução misturada de etanol/trietilamina = 9/1. Após a solução ter sido resfriada em um banho de gelo por 15 minutos, 8,6 mL (correspondendo a 37,5 mmol) de dicarbonato de t-butila foram adicionados à solução e agitados à temperatura ambiente durante a noite. O término da reação foi confirmado por análise TLC usando um solvente móvel de hexano/acetato de etila = 1:1 (valor R_f do produto de reação alvo = cerca de 0,6) (confirmado

por coloração com UV e ácido molíbdico). Após o término da reação ser confirmado, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir cristais brancos como um resíduo. Ao resíduo, 150 mL de acetato de etila resfriado e 150 mL de 0,5 mol/L de ácido clorídrico resfriado foram adicionados, agitados em um banho de gelo por 5 minutos e deixados em repouso à temperatura ambiente até ocorrer a separação. A camada orgânica foi extraída e lavada com 150 mL de água duas vezes, com 150 mL de uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, com 150 mL de água duas vezes e com 150 mL de solução salina saturada duas vezes nesta ordem, seca com sulfato de sódio anídrico e concentrado sob pressão reduzida para produzir uma matéria oleosa amarela. Separadamente, a camada de água foi extraída e lavada com 150 mL de acetato de etila duas vezes, com 150 mL de água duas vezes e com 150 mL de solução salina saturada nesta ordem, seca com sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida para recuperar uma pequena quantidade de matéria oleosa amarela. Pela série de operações, 8,82 g de matéria oleosa amarelo-claro foram obtidos. Uma vez que foi confirmado, com a análise TLC, que haviam reagentes restantes no resíduo, ela foi purificada brevemente por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etila = 1/1) para produzir 4,9282 g (correspondendo a 14 mmol) de éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos.

Desbenzilação (FIG. 1, Etapa 4)

A 4,9282 g (correspondendo a 14 mmol) de éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico, foram adicionados 150 mL de etanol e depois 900 mg de paládio suportado em carvão ativo (paládio a 10%), e a mistura foi expurgada com hidrogênio e agitada à temperatura ambiente durante a noite. Após a reação, o paládio suportado em carvão ativo foi removido por filtração usando Celita, e o líquido filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 5,74 g de cristais brancos como resíduo. A reação foi investigada por análise TLC usando um solvente móvel de hexano/acetato de etila = 1/1 (valor R_f do produto de reação alvo = cerca de 0,2) (confirmado por coloração com UV e ninidrina) para confirmar o término da reação. Em seguida, o resíduo foi separado e purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etila = 1/1, hexano/acetato de etila = 4/1) para produzir 1,61 g (correspondendo a 6,2 mmol) de éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos.

Baseado nas integrações ¹H-NMR do trans-próton ligado ao átomo de carbono na posição 3 da forma sin do próton cis ligado ao átomo de carbono na posição 3 da forma anti, uma razão de molar da forma sin e da forma anti foi estimada como sendo de 14/46 para o éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidróxi-ciclobutano-1-carboxílico.

Triflação (FIG. 1, Etapa 5)

259 mg (1 mmol: a razão de sin/anti no início da reação foi de 14/46) de éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico foram dissolvidos em 4 mL de piridina e agitados em um banho de gelo por 20 minutos. Em seguida, 0,26 mL (correspondendo a 1,5 mmol) de anidrido trifluormetanosulfônico foram adicionados, e a mistura foi agitada por 30 minutos. A reação foi investigada por análise TLC usando um solvente móvel de hexano/éter dietílico = 1:1 (valor R_f do produto de reação alvo = cerca de 0,6) (confirmado por coloração com ninidrina) para confirmar o término da reação. A TLC mostrou que apenas um ponto no valor R_f = 0,4 representando o éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico, mas também um ponto na origem (hexano/éter dietílico = 1/1). Após confirmar o término da reação, 50 mL de água e 50 mL de éter foram adicionados à solução de reação, e a extração e lavagem foram realizadas com 50 mL de 1 mol/L de ácido clorídrico duas vezes, com 50 mL de água duas vezes e com 50 mL de solução salina saturada duas vezes, nesta ordem. Após secagem com sulfato de sódio anidro, realizou-se concentração sob pressão reduzida para produzir 297,2 mg de cristais amarelo-claros. A TLC mostrou que o ponto na origem desapareceu, e, dessa forma, não haviam outros pontos além do ponto no valor R_f = 0,4 (hexano/éter dietílico = 1/1). O resíduo de reação foi separado e purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/éter dietílico =

3:1) para produzir 222,8 mg de cristais brancos, que foi confirmado por uma análise NMR como sendo éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[((trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

Os resultados da medição NMR (padrão interno: tetrametilsilano) do éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[((trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico foram como segue. [0052]

NMR utilizada: JNM-ECP-500 (fabricado pela JEOL, Ltd.)

¹H-NMR (solvente: CDCl₃, frequência de ressonância: 500 MHz) : δ5,41-5,35 (m, 1H), 5,32 (b, 1H), 4,26 (q, 2H, J=7 Hz), 3,10-3,02 (m, b, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, J=7,0 Hz)

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

A presente invenção pode ser usada na área de síntese de compostos aminoácidos marcados com flúor radioativo para agentes PET, sendo útil na área de radiofármacos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

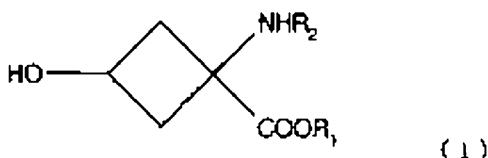
A FIG. 1 ilustra um esquema da síntese do éster etílico do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[((trifluormetil)sulfonil)oxi]ciclobutano-1-carboxílico quando a sin/anti-hidantoína é usada como material inicial.

A FIG. 2 ilustra o espectro ¹H-NMR do éster etílico do ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidróxi-ciclobutano-1-carboxílico.

REIVINDICAÇÕES

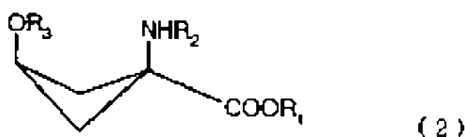
1. – Processo para produzir um composto precursor para um composto orgânico marcado com flúor radioativo, caracterizado por compreender:

uma etapa de reação para propiciar uma condição de reação a uma solução contendo uma mistura de isômeros anti e sin do composto representado pela seguinte formulação (1):



em que, na fórmula (1), R_1 representa um grupo protetor de um grupo carboxila, e R_2 representa um grupo protetor de um grupo amino, junto com uma base e um composto que reage com o grupo OH do composto representado pela fórmula (1) para se tornar um grupo abandonador, e

uma etapa de purificação para purificar uma solução de reação resultante da etapa de reação a fim de obter um estereoisômero substancialmente único de um composto representado pela seguinte fórmula (2):



em que, na fórmula (2), R_1 representa um grupo protetor de um grupo carboxila, R_2 representa um grupo protetor de um grupo amino, e OR_3 representa um grupo abandonador,

em que a base na etapa de reação é uma ou mais selecionadas dentre o grupo que consiste de uma alquilamina primária a terciária, de cadeia linear ou cadeia ramificada, com 1 a 10 átomos de carbono, um composto heterocíclico contendo nitrogênio com 2 a 20 átomos de carbono

e um composto heteroaromático contendo nitrogênio com 2 a 20 átomos de carbono,

em que o composto que reage com o grupo OH do composto representado pela fórmula (1) para se tornar um grupo abandonador na etapa de reação é ácido trifluormetanosulfônico ou anidrido trifluormetanosulfônico e

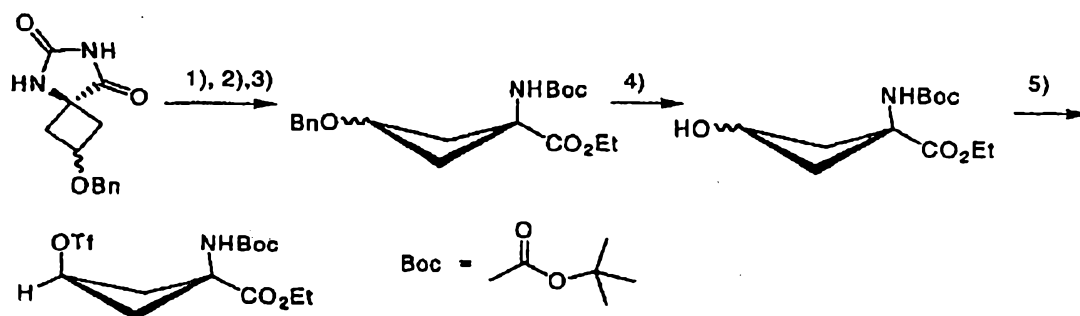
a etapa de purificação é conduzida por um processo de extração líquido-líquido

em que o processo de extração líquido-líquido, água, solvente orgânico e ácido são adicionados a são adicionados à solução de reação para purificar a camada orgânica.

2. – Processo de produção, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a alquilamina é etilamina, propilamina, isopropilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina ou tripropilamina.

3. – Processo de produção, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico contendo nitrogênio é pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, piperidina, piperazina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano, pirrolina, aziridina ou 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno.

4. – Processo de produção, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto heteroaromático contendo nitrogênio é pirrol, piridina, pirimidina, pirazina, triazina, imidazol ou pirazol.



1) Ba. sat. (OH)₂ aq. refluxo, 24h ou mais; 2) SOC I₂, Et₃N, EtOH, -78°C ~ refluxo, 21h; 3) EtOH : Et₃N = 9:1, temp. amb., Boc₂O, 18 h (3 etapas 56%); 4) paládio suportado em carvão ativo, EtOH, temp. amb., 21h (44%); 5) piridina, anidrido de trifluormetanosulfonil, 0°C, 30 min (58%).

Figura 1

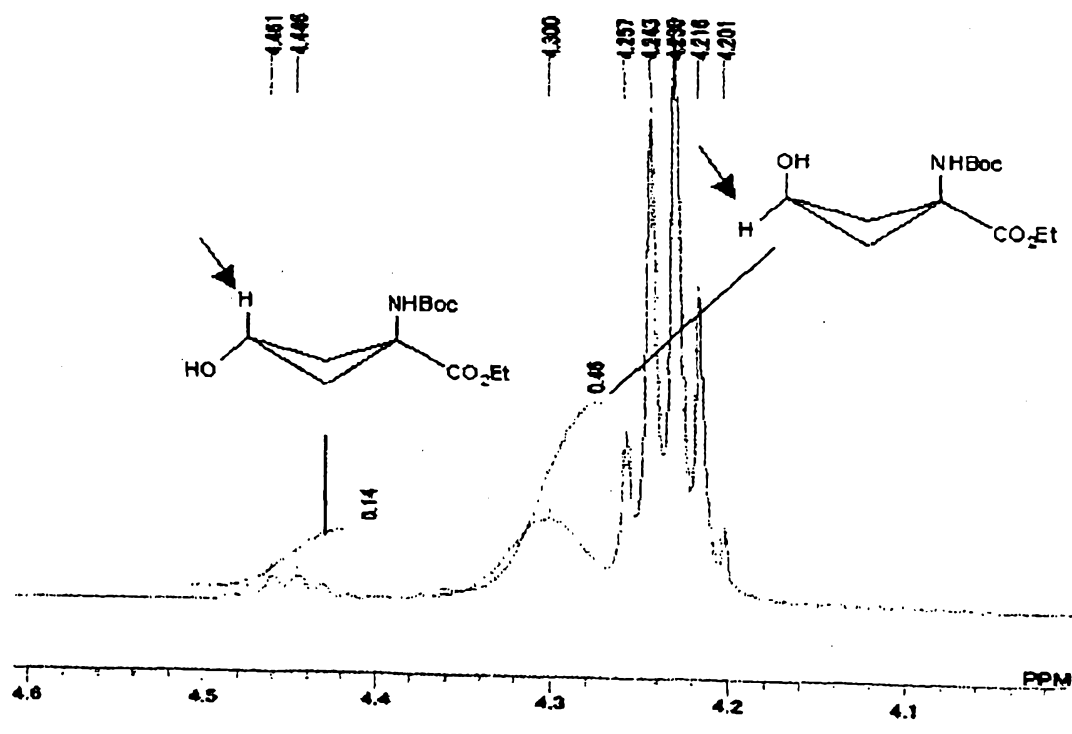


Figura 2