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

(21) PI 0718055-1 A2

* B R P I 0 7 1 8 0 5 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 30/10/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) Int.Cl.:
C07C 229/24
C07B 59/00
C07C 251/24
C07C 309/73
C07C 271/22
C07D 207/16
A61K 51/04
A61K 31/195

(54) Título: ÁCIDO L-GLUTÂMICO MARCADO COM (F-18), L-GLUTAMINA MARACADA COM (F-18), SEUS DERIVADOS E SEU USO, BEM COMO PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/11/2006 EP 06 090211.1, 01/11/2006 RU 2006138584, 01/11/2006 RU 2006138584, 18/11/2006 EP 06 090211.1

(73) Titular(es): A.N.Nesmeyanov Institute Of Organoelement Compounds The Russian Academy Of Sciences (INEOS-RAS), Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, Institute Of The Human Brain Russian Academy Of Science (IHB RAS)

(72) Inventor(es): Heribert Schmitt-Willich, Keith Graham, Ludger Dinkelborg, Lutz Lehmann, Mathias Berndt, Matthias Friebe, Olga Fedorovna Kuznetsova, Raisa Nikolaevna Krasikowa, Yuri Belokon

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007009518 de 30/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/052788de 08/05/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ÁCIDO L-GLUTÂMICO MARCADO COM [F-18], L-GLUTAMINA MARCADA COM [F-18], SEUS DERIVADOS E SEU USO, BEM COMO PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO".**

A presente invenção refere-se aos objetos caracterizados nas reivindicações, isto é, ao ácido L-glutâmico marcado com [F-18] e L-glutamina marcada com [F-18] da fórmula geral I, seus derivados, bem como seu uso e processos para a sua preparação.

O diagnóstico precoce de doenças tumorais malignas tem um papel muito importante para o prognóstico de sobrevivência de um paciente com tumor. Neste diagnóstico, os processos diagnósticos por imagem, não invasivos, são um agente auxiliar importante. Nos últimos anos, a tecnologia PET (Positronen-Emissions-Tomographie – tomografia de emissão de positrons) foi provada como sendo particularmente útil. A sensibilidade e especificidade da tecnologia PET dependem essencialmente da substância transmissora de sinais utilizada (marcador) e sua distribuição no corpo. Na busca por marcadores adequados, tenta-se utilizar determinadas propriedades de tumores, que distinguem o tecido tumoral do tecido sadio, circunvizinho. O isótopo preferido comercialmente utilizado, que encontra aplicação para PET, é o ^{18}F. Devido ao seu curto tempo de semivalor abaixo de 2 horas, o ^{18}F faz exigências particulares à preparação de marcadores adequados. Rotas de síntese longas, laboriosas e purificações não são possíveis com este isótopo, pois senão, uma parte considerável da radioatividade do isótopo já se dissipou, antes que o marcador possa ser utilizado para o diagnóstico. Por isso, muitas vezes não é possível aplicar rotas de síntese estabilizadas para fluorações não radioativas na síntese de marcadores ^{18}F. Além disso, a alta atividade específica do ^{18}F (cerca de 80 GBq/nmol) leva a quantidades de substâncias muito baixas de fluoreto [^{18}F] para a síntese do marcador, o que requer novamente um excesso extremo de precursor e faz com que o sucesso da estratégia de uma radiossíntese à base de reações de fluoração não radioativas seja imprevisível.

FDG ([^{18}F[2-fluorodesoxiglicose)-PET é um agente auxiliar am

plamente aceito e difundido no diagnóstico e outro monitoramento clínico de doenças tumorais. Tumores malignos competem com o organismo hospedeiro para o suprimento de glicose para o suprimento de nutrientes (Warburg O. Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. *Biochem. Zeitschrift* 1924; 152: 309-339; Kellof G. Progress and Promise of FDG-PET Imaging for Cancer Patient Management and Oncologic Drug Development. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(8): 2785-2807). Nesse caso, as células tumorais têm geralmente um metabolismo de glicose elevado em comparação com as células circunvizinhas do tecido normal. Isso é utilizado no emprego de fluorodesoxiglicose (FDG), um derivado da glicose, que é transportado para as células em grande quantidade, mas ali é metabolicamente incluso após a fosforilação como FDG-6-fosfato ("efeito Warburg"). Por conseguinte, o FDG marcado com ^{18}F é um marcador eficaz para a detecção de doenças tumorais em pacientes por meio da tecnologia PET. Na busca por novos marcadores PET, recentemente também os aminoácidos foram utilizados cada vez mais para a imagem PET de ^{18}F (por exemplo, (review): *Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002* maio; 29(5):681-90). Nesse caso, alguns dos aminoácidos marcados com ^{18}F são adequados para a medição da taxa de velocidade da síntese da proteína, mas a maioria dos outros derivados, para a medição da absorção direta da célula no tumor. Aminoácidos marcados com ^{18}F conhecidos são derivados, por exemplo, de ácidos da tirosina, fenilalanina, prolina, asparagina e de aminoácidos não naturais (por exemplo, *J. Nucl Med* 1991; 32:1338–1346, *J Nucl Med* 1996; 37:320–325, *J Nucl Med* 2001; 42:752–754 and *J Nucl Med* 1999; 40:331–338). Ácido glutâmico e glutamina não são conhecidos como derivados marcados com ^{18}F, ao passo que derivados de ácido glutâmico e derivados de ácido glutâmico fluorados não radioativos são comuns; dessa maneira, por exemplo, aqueles, que contêm flúor na posição γ (por exemplo, (review): *Amino Acids.* (2003) Apr;24(3):245-61) ou na posição β (por exemplo, *Tetrahedron Lett.;* 30; 14; 1989; 1799-1802, *J. Org. Chem.*; 54; 2; 1989; 498-500, Tetrahedron: Asymmetry; 12; 9; 2001; 1303 - 1312).

No passado já foi relatado de derivados de ácido glutâmico, que apresentam grupos protetores nas funcionalidades químicas e um grupo de

partida na posição β ou γ. Dessa maneira, foi informado sobre glutamato como mesilato ou brometo na posição γ, cujas funções de ácido e amina eram providas de grupos éster ou protetores Z (*J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1; 1986; 1323-1328) ou, por exemplo, de ácido γ-cloro-glutâmico sem grupos protetores (*Synthesis;* (1973); 44-46). Do mesmo modo, foi relatado diversas vezes sobre derivados semelhantes, mas nos quais o grupo volátil está posicionado na posição β; por exemplo, *Chem. Pharm. Bull.;* 17; 5; (1969); 879-885, *J. Gen. Chem. USSR* (tradução do idioma inglês); 38; (1968); 1645-1648; *Tetrahedron Lett.;* 27; 19; (1986); 2143-2144, *Chem. Pharm. Bull.*; EN; 17; 5; 1969; 873-878, patente FR 1461184, patente JP 13142.

Os marcadores PET atuais, que são utilizados para o diagnóstico do tumor, têm algumas desvantagens incontestadas: assim, FDG acumula-se, na verdade, naquelas células com metabolismo aumentado da glicose, contudo, há também um metabolismo aumentado da glicose nas células e tecidos envolvidos em outros estados patológicos e fisiológicos, por exemplo, focos de infecção ou cura de feridas (resumidos em *J. Nucl. Med. Technol.* (2005), 33, 145-155). Frequentemente ainda é difícil de decidir, se uma lesão detectada por meio de FDG-PET é realmente de origem neoplásica ou deve ser atribuída a outros estados fisiológicos ou patológicos do tecido. Ao todo, a atividade diagnóstica por meio de FDG-PET na oncologia, apresenta uma sensibilidade de 84 % e uma especificidade de 88 % (Gambhir e outros, "A tabulated summary of the FDG PET literature" *J. Nucl. Med.* 2001, 42, 1-93S). Tumores no cérebro podem ser somente muito mal demonstrados, por exemplo, através do alto acúmulo de FDG no tecido cerebral sadio.

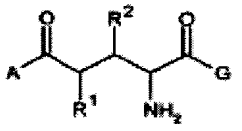
Os derivados de aminoácidos marcados com ^{18}F conhecidos até agora, são bem adequados em alguns casos para detectar tumores no cérebro ((review): *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*. 2002 maio; 29(5):681-90), contudo, em outros tumores eles não podem competir com as propriedades de imagem do "padrão dourado" [^{18}F]2-FDG. A acumulação e retenção metabólicas dos aminoácidos marcados com F-18 até agora em tecido tumoral é geralmente mais baixa do que para FDG. Além disso, a acessibilidade de aminoácidos não aromáticos marcados com F-18 isomericamente puros é

quimicamente de maior exigência.

De maneira similar à glicose, para o ácido glutâmico e glutamina também foi descrito um metabolismo aumentado em células de tumor proliferativas (Medina, *J Nutr.* 1131:2539S-2542S, 2001; Souba, Ann Surg 218: 715-728, 1993). A taxa aumentada de sínteses de proteína e ácido nucleico, bem como a obtenção de energia por si são assumidas como motivos para um maior consumo de glutamina de células de tumor. A síntese de compostos marcados com C-11 e C-14 correspondentes, isto é, idênticos com o substrato natural, já foi descrita na literatura (por exemplo, Antoni, Enzyme Catalyzed Synthesis of L-[4-C-11]Aspartate and L-[5-C-11]Glutamate. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 44;(4) 2001: 287 – 294) e Buchanan, The biosynthesis of showdomycin: studies with stable isotopes and the determination of principal precursors. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*; EN; 22; 1984; 1515-1517). As primeiras referências com o composto marcado com C-11 não apontam para qualquer acumulação significativa de tumor.

O objetivo da presente é encontrar novos compostos, que na forma marcada com [^{18}F] são adequados para o diagnóstico à base de PET.

O objetivo é resolvido pela disponibilização de acordo com a invenção, de ácido L-glutâmico marcado com [^{18}F] e L-glutamina marcada com [^{18}F], bem com seus derivados de acordo com a fórmula geral (I), inclusive seus diastereômeros e enantiômeros:



(I)

na qual

A representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) $N(C_1\text{-}C_5$ alquila$)_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-L,

h) O-L ou

i) O-Z,

G representa

a) hidroxila,

b) $O\text{-}C_1\text{-}C_5$ alquila ramificada ou não-ramificada,

c) $O\text{-}C_2\text{-}C_5$ alquenila, ramificada ou não-ramificada,

d) $O\text{-}C_1\text{-}C_5$ alquil-$(O\text{-}C_1\text{-}C_4$ alquila$)_n\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_4$ alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) $O\text{-}C_2\text{-}C_5$ alquinila ramificada ou não-ramificada,

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F,

c) $^{18}F\text{-}C_1\text{-}C_5$ alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) $^{18}F\text{-}C_1\text{-}C_5$ alquila ramificada ou não-ramificada,

e) ^{18}F-hidróxi-$C_1\text{-}C_5$ alquila ramificada ou não-ramificada,

f) $^{18}F\text{-}C_2\text{-}C_5$ alquenila ramificada ou não-ramificada ou

g) $^{18}F\text{-}C_2\text{-}C_5$ alquinila ramificada ou não-ramificada,

h) hidroxila

i) $C_1\text{-}C_5$ alquila ramificada ou não-ramificada ou

j) $C_1\text{-}C_5$ alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer isótopo ^{18}F,

L representa

a) $C_1\text{-}C_5$ alquila ramificada ou não-ramificada,

b) $C_2\text{-}C_5$ alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) $C_1\text{-}C_5$ alquil-$(O\text{-}C_1\text{-}C_4$ alquila$)_n\text{-}O\text{-}C_1\text{-}C_4$ alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) $C_2\text{-}C_5$ alquinila ramificada ou não-ramificada e

Z representa um equivalente de cátion de metal, o qual pode ser mono- ou bivalente, sendo que metais bivalentes podem levar à ligação iônica com dois radicais das estruturas de acordo com a invenção,

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e em que todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto da invenção.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

A representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) propóxi,

e) NMe_2,

f) NEt_2,

g) NH_2,

h) N(H)-L ou

i) O-L,

j) O-Z.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

A representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) NMe_2,

e) NH_2 ou

f) N(H)-L.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

A representa

a) hidroxila,

b) metóxi ou

c) NH_2.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

A representa

OH.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

A representa

NH_2.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

G representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) propóxi,

e) iso-propóxi ou

f) O-C_2H_4-OMe.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

G representa

a) hidroxila,

b) metóxi ou

c) etóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

G representa

a) hidroxila ou

b) metóxi.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,
b) ^{18}F,
c) ^{18}F-metóxi,
d) ^{18}F-etóxi,
e) ^{18}F-propóxi
f) ^{18}F-metila,
g) ^{18}F-etila ou
h) ^{18}F-propila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contém exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso é hidrogênio.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam
a) hidrogênio,
b) ^{18}F,
c) ^{18}F-metóxi,
d) ^{18}F-metila ou
e) ^{18}F-etila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contém exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso é hidrogênio.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam
a) hidrogênio,
b) b) ^{18}F ou
c) b) ^{18}F-metila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contém exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso é hidrogênio.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo

com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que R^1 é selecionado do grupo OH, CH_3, C_2H_5 e C_3H_7 e R^2 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que R^2 é selecionado do grupo OH, CH_3, C_2H_5 e C_3H_7 e R^1 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que R^1 representa H e R^2 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que R^1 representa ^{18}F e R^2 representa H.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

L representa

a) metila,

b) etila,

c) propila,

d) iso-propila,

e) $-C_2H_4$-OMe ou

f) $-C_2H_4$-O-C_2H_4-OMe.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

L representa

a) metila ou

b) etila.

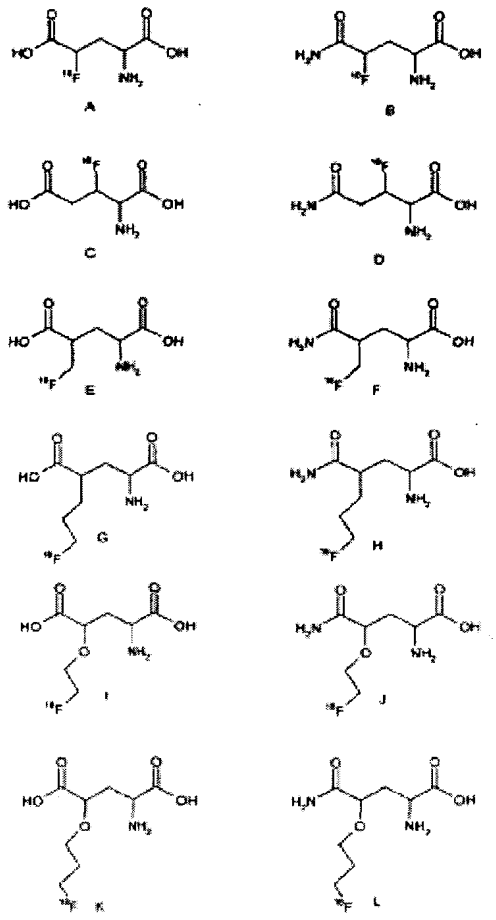
Compostos igualmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (I) destacam-se pelo fato, de que

Z representa íons de metal alcalino e de metal alcalino-terroso, bem como níquel, que pode ser mono- ou bivalente, em que metais bivalentes podem levar à ligação iônica com dois radicais das estruturas de acordo com a invenção.

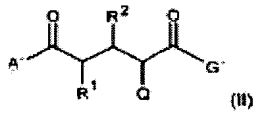
Z preferido é selecionado do grupo Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}.

Todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros dos compostos preferidos de acordo com a fórmula (I) são parte do presente objeto de invenção.

Além disso, é dada particular preferência a cada um dos compostos do seguinte grupo, em que todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto de invenção:



O processo para a preparação dos compostos da fórmula geral (I) de acordo com a invenção, destaca-se pelo fato, de que o composto de acordo com a fórmula (I), é libertado de um composto precursor do composto de acordo com a fórmula (I) após a introdução do isótopo ^{18}F. Em um segundo aspecto, a presente invenção refere-se, dessa maneira, aos compostos da fórmula (II):



(II)

na qual A' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U,

h) N(H)-L' ou

i) O-L',

G' representa

a) hidroxila,

b) O-Z',

c) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

e) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

f) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F,

c) ^{18}F C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) ^{18}F-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) ^{18}F-hidróxi-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

f) ^{18}F-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada ou

g) ^{18}F-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

h) hidroxila,

i) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada ou

j) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer isótopo ^{18}F.

Q representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

e) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

f) N(H)-1,1-dimetilpropinila,

g) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila,

h) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonila,

i) N(H)-ciclobutilcarbonila,

j) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila,

k) N(H)-vinilcarbonila,

l) N(H)-alilcarbonila,

m) N(H)-adamantilcarbonila,

n) N(H)-difenilmetilcarbonila,

o) N(H)-cinamilcarbonila,

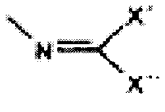
p) N(H)-formila,

q) N(H)-benzoila,

r) N(H)-tritila,

s) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetila,

t) N(H)-di(p-metoxifenil)fenilmetila,

u)  ou

v) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila,

d) metoxicarbonila,

e) propoxicarbonila, ou

f) etoxicarbonila,

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila ou

d) heteroarila e

Z' *representa um equivalente de íon de cátion de metal, o qual* pode ser mono- ou bivalente, em que metais bivalentes podem levar à ligação iônica com dois radicais das estruturas de acordo com a invenção ou podem formar ligações coordenadas com função carboxila e amina do derivado de aminoácido.

Z' preferido é selecionado do grupo Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+} ou é Ni^{2+},

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto de invenção.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) terc-butóxi,

e) NMe_2,

f) NEt_2,

g) NH_2,

h) N(H)-U,

i) N(H)-L' ou

j) O-L'.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) NMe_2,

e) N(H)-U,

f) NH_2 ou

g) N(H)-L'.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa

a) hidroxila,

b) etóxi,

b) metóxi,

c) N(H)-U ou

d) NH_2.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) –NH-terc-butoxicarbonila ou

d) NH_2.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo

com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa etóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

A' representa NH_2.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

G' representa

a) hidroxila,

b) OZ',

c) metóxi,

d) etóxi,

e) terc-butóxi,

f) iso-propóxi ou

g) O-C_2H_4-OMe.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

G' representa

a) hidroxila,

b) OZ',

c) metóxi ou

d) etóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

G' representa

a) hidroxila,

b) OZ',

c) metóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

G' representa etóxi.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II)

destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F,

c) ^{18}F-metóxi,

d) ^{18}F-etóxi,

e) ^{18}F-propóxi,

f) ^{18}F-metila,

g) ^{18}F-etila ou

h) ^{18}F-propila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso seja hidrogênio.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F

c) ^{18}F-metóxi,

d) ^{18}F-metila ou

e) ^{18}F-etila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso seja hidrogênio.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F ou

c) ^{18}F-metila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso

seja hidrogênio.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que R^1 é selecionado do grupo OH, CH_3, C_2H_5 e C_3H_7 e R^2 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que R^2 é selecionado do grupo OH, CH_3, C_2H_5 e C_3H_7 e R^1 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que R^1 representa H e R^2 representa ^{18}F.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que R^1 representa ^{18}F e R^2 representa H.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

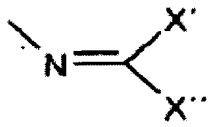
Q representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-benziloxicarbonila,

c) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$ ou

d)



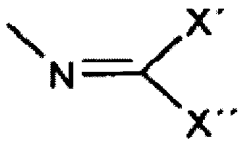
Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

Q representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$ ou

c)

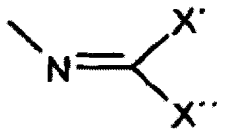


Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

Q representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila ou

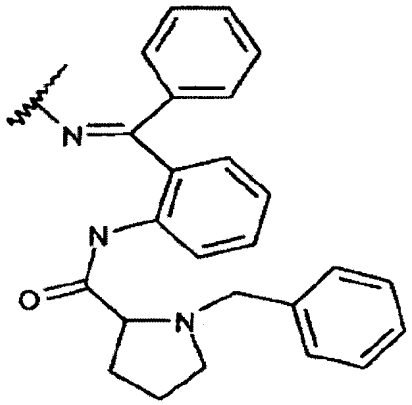
b)



Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

Q representa N(H)-terc-butoxicarbonila.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que Q representa



Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

L' representa

a) metila,

b) etila,

c) propila,

d) iso-propila,

e) $-C_2H_4$-OMe ou

f) $-C_2H_4$-O-C_2H_4-OMe.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fór-

mula (II) destacam-se pelo fato, de que

L' representa

a) metila ou

b) etila.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

U representa

a) terc-butoxicarbonila, ou

b) aliloxicarbonila ou

c) etoxicarbonila.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

U representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) etoxicarbonila.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

U representa terc.-butoxicarbonila.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

X' e X'' representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída ou

c) aralquila.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

X' e X" representam fenila ou fenila substituída na posição 2.

Z' representa um equivalente de cátion de metal, o qual pode ser mono- ou bivalente, sendo que metais bivalentes podem levar à ligação iônica com dois radicais das estruturas de acordo com a invenção ou podem formar ligações coordenadas com função carboxila ou amina dos derivados de aminoácidos.

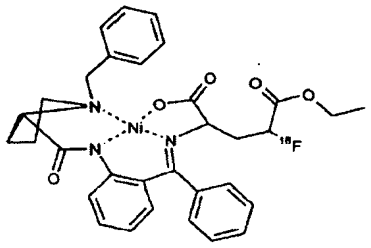
Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) destacam-se pelo fato, de que

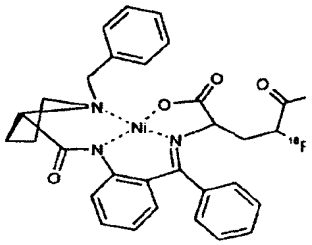
Z' representa um íon Ni^{2+} ou

Z' é selecionado do grupo: Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+},

em que todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros dos compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (II) são parte do presente objeto da invenção.

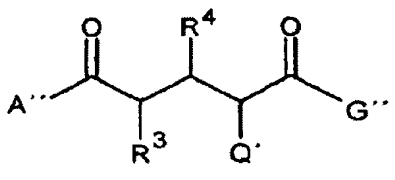
Além disso, é dada particular preferência a cada um dos compostos do seguinte grupo, em todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto da invenção:





O processo para a preparação dos compostos da fórmula geral (II) de acordo com a invenção, destaca-se pelo fato, de que a maioria dos compostos de acordo com a fórmula (II), pode originar-se de um composto precursor do composto da fórmula (III) após a introdução do isótopo ^{18}F.

Em um terceiro aspecto, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula (III):



(III)

na qual

A'' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U',

h) N(H)-L'' ou

i) O-L'',

G'' representa

a) hidroxila,

b) O-Z'',

c) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

e) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

f) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada ou

g) trifenilmetóxi,

R^3 e R^4 representam

a) hidrogênio

b) E-C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) E-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

d) E-hidróxi-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) E-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

f) E-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

g) hidroxila,

h) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada ou

i) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição de que exatamente um dos substituintes R^3 ou R^4 contenha um E e o outro substituinte em cada caso não contenha qual-

quer E,

E representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila

h) N(H)-1,1-dimetilpropinila

i) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila

j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila

k) N(H)-ciclobutilcarbonila

l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila

m) N(H)-vinilcarbonila

n) N(H)-alilcarbonila

o) N(H)-adamantilcarbonila

p) N(H)-difenilmetilcarbonila

q) N(H)-cinamilcarbonila

r) N(H)-formila

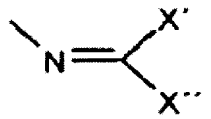
s) N(H)-benzoila

t) N(H)-tritila

u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetila

v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetila ou

w)



x) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L'' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U' representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila ou

d) etoxicarbonila,

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila ou

d) heteroarila e

Z'' representa um equivalente de íon de cátion de metal, o qual pode ser mono- ou bivalente, em que metais bivalentes podem levar à ligação iônica com dois radicais das estruturas de acordo com a invenção ou podem formar ligações coordenadas com função carboxila e amina do derivado de aminoácido.

Z'' preferido é selecionado do grupo Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+} ou é Ni^{2+},

em que n é 0, 1 ou 3 e todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto de invenção.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

A'' representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) terc-butóxi,

e) NMe_2,

f) NEt_2,

g) NH_2,

h) N(H)-U',

i) N(H)-L'' ou

j) O-L''.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

A'' representa

a) hidroxila,

b) metóxi,

c) etóxi,

d) NMe_2,

e) N(H)-U',

f) NH_2 ou

g) N(H)-L''.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

A'' representa

a) hidroxila,

b) etóxi,

b) metóxi,

c) N(H)-U ou

d) NH_2.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

G'' representa

a) hidroxila,

b) OZ'',

c) metóxi,

d) etóxi,

e) terc-butóxi,

f) iso-propóxi ou

g) O-C_2H_4-OMe.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

G'' representa

a) hidroxila,

b) OZ'',

c) metóxi ou

d) etóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

G'' representa

a) hidroxila,

b) OZ'' ou

c) metóxi.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

R^3 e R^4 representam

a) hidrogênio,

b) E-metóxi,

c) E-etóxi,

d) E-propóxi,

e) E-metila,

f) E-etila ou

g) E-propila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^3 ou R^3 contenha um E e o outro substituinte seja em cada caso hidrogênio.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fór-

mula (III) destacam-se pelo fato, de que

R^3 e R^4 representam

a) hidrogênio,

b) E-metóxi

c) E-metila ou

d) E-etila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^3 ou R^3 contenha um E e o outro substituinte seja em cada caso hidrogênio.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

R^3 e R^4 representam

a) hidrogênio ou

b) E-metila,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^3 ou R^4 contenha um E e o outro substituinte seja em cada caso hidrogênio.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

E representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi ou

e) tosilóxi.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

E representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi ou

e) tosilóxi.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo

com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

E representa

a) bromo ou

b) mesilóxi.

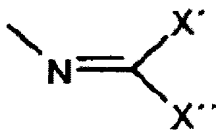
Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

Q' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-benziloxicarbonila ou

c)

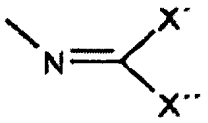


Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

Q' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila ou

b)



Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

L'' representa

a) metila,

b) etila,

c) propila,

d) iso-propila,

e) $-C_2H_4$-OMe ou

f) $-C_2H_4$-O-C_2H_4-OMe.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

L'' representa

a) metila ou

b) etila.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

U' representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila ou

c) etoxicarbonila.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

U' representa

a) terc-butoxicarbonila ou

b) benziloxicarbonila.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

U' representa terc-butoxicarbonila.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída ou

c) aralquila.

Outros compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada e

b) arila substituída ou não-substituída.

Compostos particularmente preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III) destacam-se pelo fato, de que

X' e X" representam fenila ou fenila substituída na posição 2.

Compostos preferidos da invenção de acordo com a fórmula (III)

destacam-se pelo fato, de que

Z'' representa Ni^{2+}.

Sendo que todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros dos compostos preferidos de acordo com a fórmula (III) são parte do presente objeto da invenção.

O termo "arila", tal como é aplicado aqui por si mesmo ou como parte de um outro grupo, refere-se a grupos aromáticos monocíclicos ou bicíclicos, que podem conter seis a doze átomos de carbono no anel, tal como, por exemplo, fenila ou naftila e podem ser arbitrariamente substituídos na posição 2.

Os grupos arila podem ser substituídos em qualquer posição adequada, que leva a um composto estável, por um ou mais radicais do grupo: hidróxi, halogênio, C_1-C_5-alquila, C_1-C_5-alcóxi, ciano, CF_3, nitro.

Como substituintes sejam mencionados grupos metóxi, etóxi, propóxi, iso-propóxi, hidróxi, flúor, cloro, bromo, metila, etila, propila, iso-propila ou trifluormetila.

Por halogênio entende-se em cada caso flúor, cloro, bromo ou iodo.

O termo "alquila", tal como é aplicado aqui por si mesmo ou como parte de um outro grupo, refere-se a grupos C_1-C_6-alquila e podem ser em cadeia linear ou ramificada e representar um grupo metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, terc.-butila ou n-pentila, 2,2-dimetilpropila, 2-metilbutila ou 3-metilbutila. Um grupo metila ou etila é preferido. Por alquila entende-se em cada caso um radical alquila em cadeia linear ou ramificada, tal como, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, isopentila ou hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila.

Os substituintes alquenila são, em cada caso, em cadeia linear ou ramificada, sendo mencionados, por exemplo, os seguintes radicais: vinila, propen-1-ila, propen-2-ila, but-1-en-1-ila, but-1-en-2-ila, but-2-en-1-ila, but-2-en-2-ila, 2-metilprop-2-en-1-ila, 2-metilprop-1-en-1-ila, but-1-en-3-ila, etinila, prop-1-in-1-ila, but-1-in-1-ila, but-2-in-1-ila, but-3-en-1-ila, alila.

Os grupos alquinila podem ser em cadeia linear ou ramificada e representam, por exemplo, C≡C, $-CH_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$, $-CH(CH_3)-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_2(CH_3)$, $-C(CH_3)_2-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH(CH_3)_2-$, $CH(CH_3)-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2(CH_3)$.

Os grupos C_1-C_5-alcóxi podem ser em cadeia linear ou ramificada e representam um grupo metóxi, etóxi, n-propóxi, iso-propóxi, n-butóxi, iso-butóxi, terc-butóxi ou n-pentóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 2-metilbutóxi ou 3-metilbutóxi. Um grupo metóxi ou etóxi é preferido.

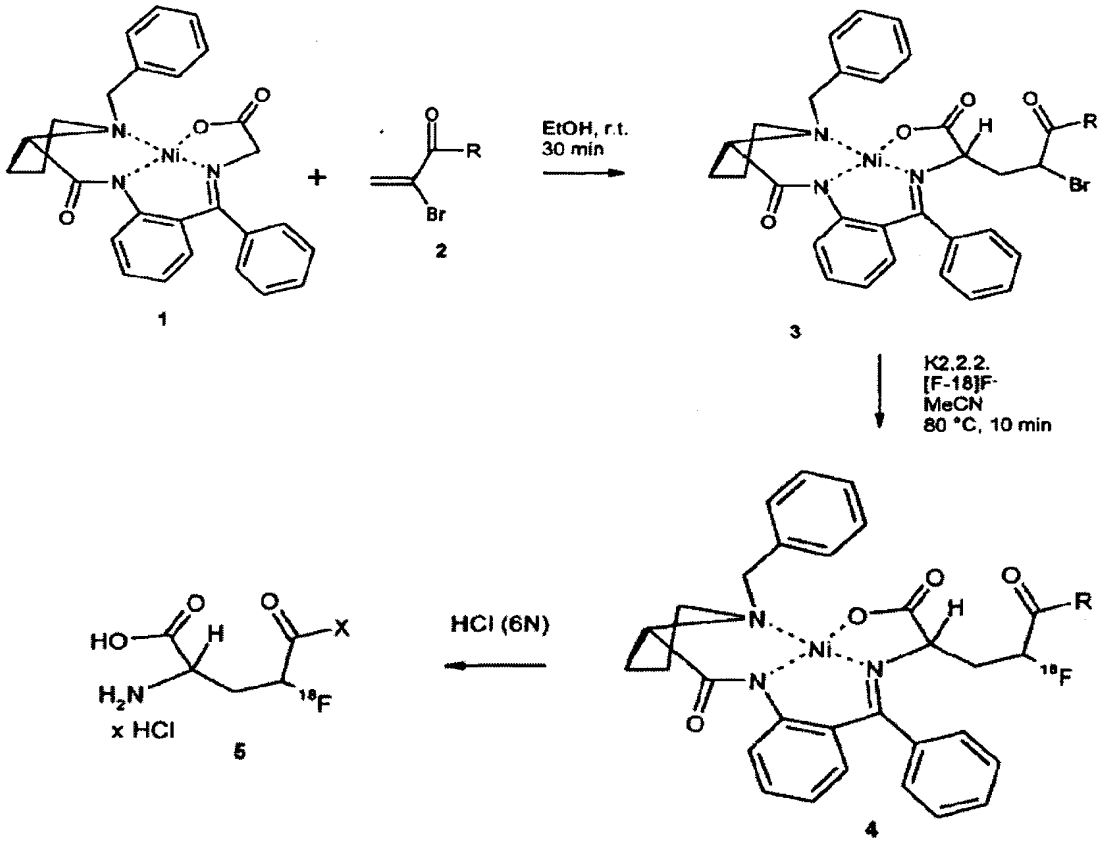
O radical heteroarila compreende em cada caso 5 – 16 átomos de anel e ao invés de um átomo de carbono, pode conter um ou mais heteroátomos iguais ou diferentes, tal como oxigênio, nitrogênio ou enxofre no anel e pode ser mono-, bi- ou tricíclico e adicionalmente, em cada caso, pode ser benzocondensado.

Por exemplo, sejam mencionados: tienila, furila, pirrolila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, oxadiazolila, triazolila, tiadiazolila e outros e derivados benzo dos mesmos, tais como, por exemplo, benzofuranila, benzotienila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzimidazolila, indazolila, indolila, isoindolila e outros ou piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, triazinila e outros e derivados benzo dos mesmos, tais como, por exemplo, quinolila, isoquinolila e outros ou azocinila, indolizinila, purinila e outros e derivados benzo dos mesmos; ou quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, quinoxalinila, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, acridinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxazinila, xantenila, oxepinila.

A invenção compreende também o complexo Ni^{2+} contendo a base de Schiff de um composto de acordo com a fórmula (I) e o composto (S)-2-[N-(N-benzilprolil)amino]benzofenona como tal e seu uso para a preparação de um composto de acordo com a fórmula (I).

Além disso, a invenção compreende também o complexo Ni^{2+} contendo a base de Schiff de um composto precursor do composto de acordo com a fórmula (I) e seu composto (S)-2-[N-(N-benzilprolil)amino] benzofenona como tal e seu uso para a preparação de um composto de acordo com a fórmula (I).

Compostos de acordo com a invenção, tais como, por exemplo, ácido 4-flúor-l-glutâmico e 4-flúor-l-glutamina, podem ser preparados, por exemplo, tal como mostrado no esquema 1, através de síntese assimétrica catalisada com metal com auxílio de um complexo de Ni^{2+} de uma base de Schiff contendo glicina e (S)-[N-(N-benzilprolil)amino]benzofenona (BPB) (1)[3], bem como éster etílico de ácido etil-α-bromoacrílico ou α-bromoacrilamida (2).



Esquema 1

R = -OEt, -NH_2
X = -OH, -NH_2

Nesse caso, a ligação C-C pode ser efetuada tanto em solventes próticos, como também apróticos. A reação pode ser efetuada em condições moderadas, tal como, por exemplo, temperatura ambiente ou temperaturas elevadas. Nesse caso, a adição de uma base é útil. Assim, por exemplo, pode ser utilizada a di-isopropilamina, di-isopropiletilamina, trietilamina

ou similar. A mistura de reação é agitada de maneira favorável por 1 – 3 horas e, em seguida, é novamente adicionada a etil-α-bromoacrilato ou α-bromoacrilamida. A reação pode ser monitorada por meio de cromatografia de camada fina (DC). Para esse fim, prestam-se, entre outros, sistemas de sílica-gel/éster acético/clorofórmio. Após a adição de etil-α-bromoacrilato ou α-bromoacrilamida e agitação por, pelo menos, uma hora, a reação está concluída em uma parte considerável. Depois, a mistura de reação é neutralizada através da adição de ácido orgânico ou mineral (ou uma combinação de ambos), por exemplo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoracético, ácido tricloroacético, ácido propiônico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido fosfórico e outros. O complexo de Ni de éster etílico de ácido 4-bromo-glutâmico pode ser extrativamente separado da mistura de reação. Para isso, são adequados, por exemplo, solventes orgânicos halogenados ou não halogenados, tais como, por exemplo, clorofórmio, cloreto de metileno, éter dialquílico, éster acético, alcanos e outros. Após a secagem da fase orgânica por meio de agente de secagem (por exemplo, sulfato de sódio, sulfato de cálcio ou similar), é concentrado no vácuo à secura. Através de DC preparatória (por exemplo, em sílica-gel com uma mistura de eluente de AcOEt/$CHCl_3$, 1 : 1), é possível detectar uma mistura de complexos estereoisômeros, tais como 3 (S,S,S) e 3 (S,R,S/R). O complexo 3 (S,S,R) pode ser separado, por exemplo, no sistema de separação mencionado acima com um valor R_f de 0,49. Os complexos 3 podem ser eluídos da sílica-gel, por exemplo, com MeOH, EtOH e outros e, em seguida, purificados por cromatografia de coluna, por exemplo, em Sephadex com misturas de EtOH/C_6H_6.

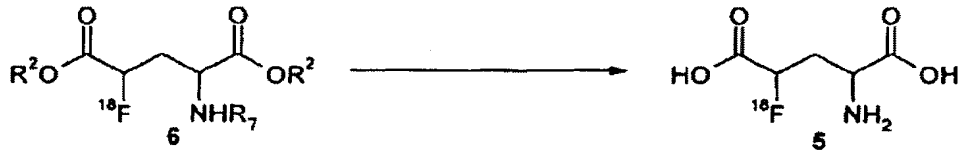
O complexo obtido pode ser utilizado, depois, para outras reações de substituição no átomo de carbono substituído com bromo.

O composto precursor 3 de acordo com a invenção, pode ser convertido para o composto precursor 4 fluorado correspondente através de substituição nucleófila com $[^{18}F]F^-$. Para isso, os complexos 3 podem ser reagidos na presença de uma base, tal como, por exemplo, NBu_4OH, $(NBu_4)_2CO_3$, K_2CO_3 e outras, com a solução de fluoreto correspondente. A

reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kriptofix (K2.2.2) pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora.

Os compostos fluorados ácido 4-fluorglutâmico ou 4-fluorglutamina podem ser libertados dos complexos 3 correspondentes através de tratamento com ácidos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido sulfúrico e outros. Nesse caso, tanto a dissociação do derivado de aminoácido, como também a dissociação do éster na posição 5 ocorre quando se utiliza éster 5-metílico de ácido 4-fluorglutâmico. O ácido 4-fluorglutâmico pode ser previamente purificado através de um cartucho (por exemplo, QMA (Waters), LiChrolut (VWR/Merck) ou WHAT6803-2005 SPE COLSAX (VWR/Merck)). A separação de impurezas (composto do complexo 3, 4, ácido 4-bromoglutâmico e outro) pode ser efetuada por meio de HPLC. Sistemas HPLC adequados podem ser, por exemplo: coluna: sílica-gel portando grupos amino (por exemplo, Zorbax-NH_2); eluente: 20 mM de NaH_2PO_4 em água, fluxo: 4 ml/min. O composto 5 purificado pode ser concentrado removendo adequadamente o solvente HPLC e ser utilizado para um emprego no sentido desta invenção. A remoção do solvente HPLC pode ser efetuada de diferentes maneiras. É adequada uma concentração no evaporador rotativo com baixa pressão, um aquecimento da amostra no bloco de aquecimento com corrente de nitrogênio e outro ou a aplicação em um cartucho de concentrador (por exemplo, C-18 SepPack e outro), seguida por uma eluição com pouco EtOH/solução de cloreto de sódio aquosa ou similar com subsequente outra concentração através dos métodos mencionados acima.

Compostos de acordo com a invenção, nos quais o isótopo [F-18] está igualmente posicionado na posição 4 da estrutura do ácido glutâmico (5), também podem ser preparados tal como mostrado no esquema 2. Dessa maneira, a dissociação ácida dos grupos protetores do composto 6 ocorre, por exemplo, para obter o composto ácido 4-fluormetil-glutâmico (5) de acordo com a invenção.

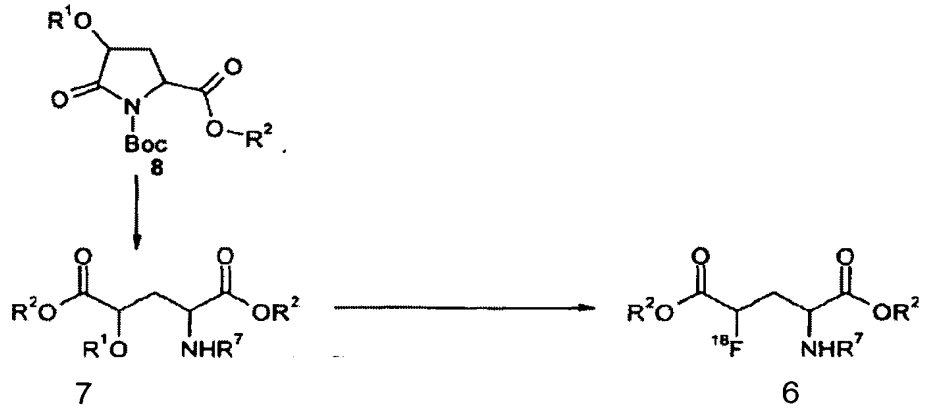


Esquema 2 R^2 = Me;-Et; t-Bu

R^7 = Grupo protetor, por exemplo, boc, tritila, acetila.

Nesse caso, podem ser utilizados vários ácidos orgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético), mas principalmente ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. A purificação do composto 5 de acordo com a invenção, conforme a fórmula (I) é possível por meio de HPLC, onde vários estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados e conectados a jusante, tais como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-18 ou outros materiais de separação.

A fluoração radioquímica de tosilato 7, cuja síntese foi efetuada de maneira análoga ao método descrito na literatura (X. Zhang *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 5335-5338) a partir de 8 (N. Sharma e outros, *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 1403-1406), para formar o derivado de ácido glutâmico marcado com [F-18] 6, pode ser efetuada de acordo com os métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 3).



7 6

R^1 = grupo volátil, por exemplo, Ms, Tf, Ts

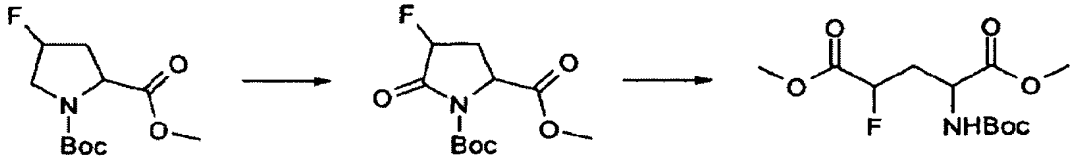
R^2 = Me;-Et; t-Bu

R^7 = grupo protetor, por exemplo, boc, fmoc

Exemplo 3

Nesse caso, o composto 7 pode ser reagido na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kryptofix (K2.2.2), pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou então aditivos de solventes apróticos, tais como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida são aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto [F-18]. Compostos de acordo com a invenção, tais como 6, podem ser purificados por meio de HPLC e/ou cartuchos, onde vários estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados ou conectados a jusante, tal como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-C18 ou outros materiais de separação.

A preparação dos compostos de referência F-19 10 e 11 ocorre tal como mostrado no esquema 4.



9 10 11

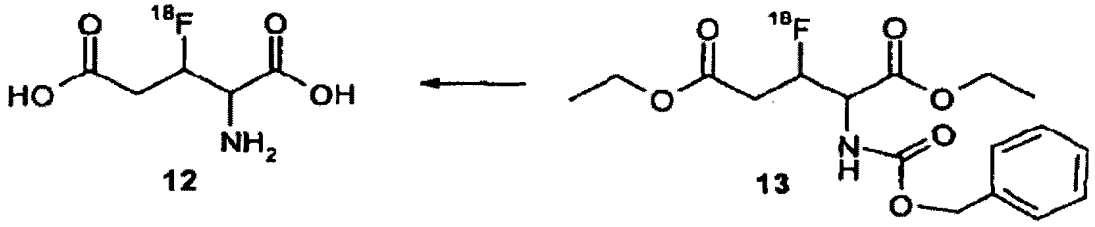
Exemplo 4

Dessa maneira, por exemplo, 10 pode ser preparado através da oxidação do derivado de fluorprolina 9. A substância de referência 11 de cadeia aberta pode ser obtida através da abertura do anel de 10.

Além disso, compostos de acordo com a invenção, tais como 5 também podem ser preparados diretamente a partir do composto cíclico 8 (esquema 3), com o emprego das condições de fluoração descritas. A dissociação dos grupos protetores, respectivamente, a abertura de anel, pode ser efetuada de maneira análoga às condições para a dissociação ácida dos grupos protetores (esquema 2). Para isso, podem ser usados diferentes áci-

dos orgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético), mas principalmente ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. Além disso, uma abertura de anel básica também é possível com hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e outros (S. Baker e outros, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 2815-2818).

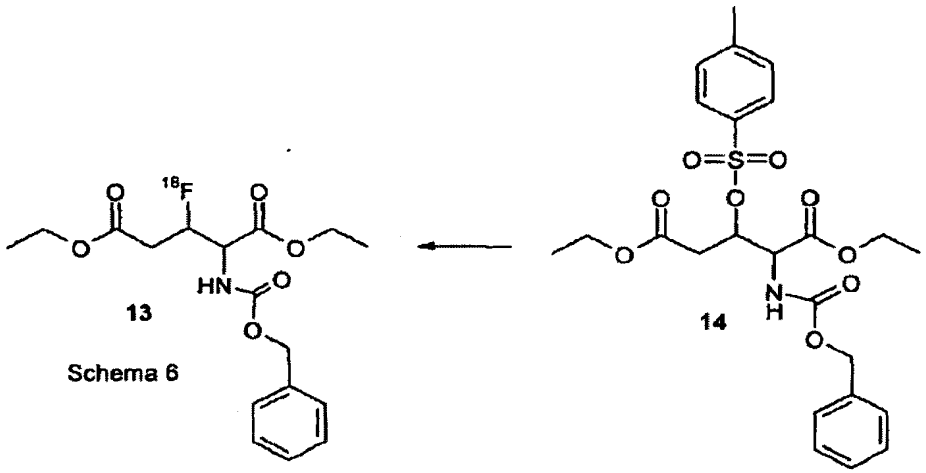
Compostos de acordo com a invenção, nos quais o isótopo [F-18] está posicionado na posição β, tal como, por exemplo, no ácido 3-flúor-glutâmico (12), podem ser preparados tal como mostrado no esquema 5. Dessa maneira, por exemplo, a dissociação ácida dos grupos protetores do composto 13 sucede a fim de obter o composto ácido 3-flúor-glutâmico (12) de acordo com a invenção.



Exemplo 5

Nesse caso, podem ser aplicados diversos ácidos orgânicos, mas principalmente inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. Uma dissociação dos grupos protetores em condições fortemente básicas, por exemplo, com solução de hidróxido de sódio ou solução de hidróxido de potássio, é menos favorável, mas em princípio, também aplicável e executável. A purificação do composto 12 de acordo com a invenção conforme a fórmula (I) é possível por meio de HPLC, onde diferentes estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados e conectados a jusante, tal como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-C18 ou outros materiais de separação.

A fluoração radioquímica do tosilato 14, cuja síntese é descrita na literatura (Chem. Pharm. Bull., 17, 5, (1969), 879-885) para formar o derivado de ácido glutâmico marcado com [F-18] 13 pode ser efetuada por métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 6).



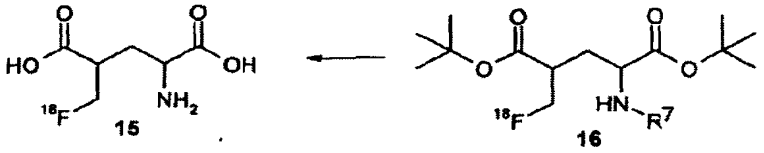
Schema 6

Exemplo 6

Nesse caso, o composto 14 pode ser reagido na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros, com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kryptofix (K2.2.2) pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou aditivos de solventes apróticos, tal como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida podem ser aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto [F-18]. Usualmente, o composto 13 não precisa ser submetido a nenhuma purificação, mas sim, pode ser tratado imediatamente com os métodos descritos para a reação de 13 de acordo com 12. Contudo, uma purificação do composto 13 é, em princípio, possível, preferivelmente por meio de uma HPLC preparatória com uma fase apolar, tal como, por exemplo, RP C-18. Além disso, a purificação também é possível por meio de cartuchos.

Compostos de acordo com a invenção, nos quais o isótopo [F-18] está posicionado na posição 4 da estrutura do ácido glutâmico através de um grupo metileno, tal como, por exemplo, no ácido 4-[F-18]fluormetilglutâmico (15), podem ser preparados tal como mostrado no esquema 7. Dessa

maneira, por exemplo, a dissociação ácida dos grupos protetores do composto 16 sucede, para obter o composto ácido 4-[F-18]fluormetil-glutâmico de acordo com a invenção.

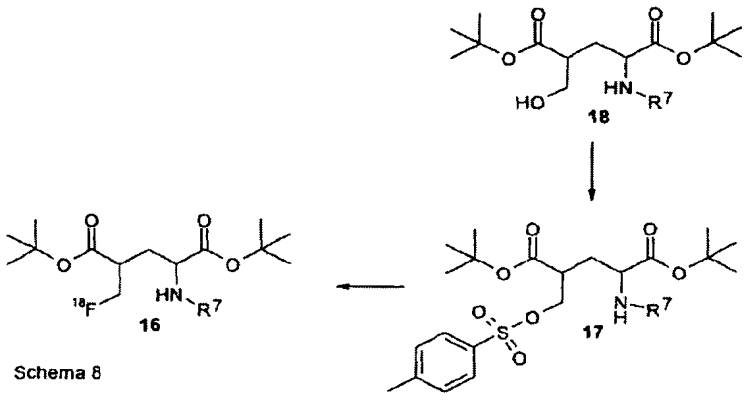


Exemplo 7

R^7 = grupo protetor, por exemplo, tritila, boc.

Nesse caso, podem ser aplicados diversos ácidos orgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético), mas principalmente, ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. A purificação do composto 16 de acordo com a invenção conforme a fórmula (I) é possível por meio de HPLC, onde vários estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados e conectados a jusante, tais como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-18 ou outros materiais de separação.

A fluoração radioquímica de tosilato 17, cuja síntese foi efetuada de maneira análoga ao método descrito na literatura (Chem. Pharm. Bull. 17, 5, (1969), 879-885) a partir de 18 (Tetrahedron, 45, 5, (1989) 1453-1464), para formar o derivado de ácido glutâmico marcado com [F-18] 16 pode ser efetuada por métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 8).



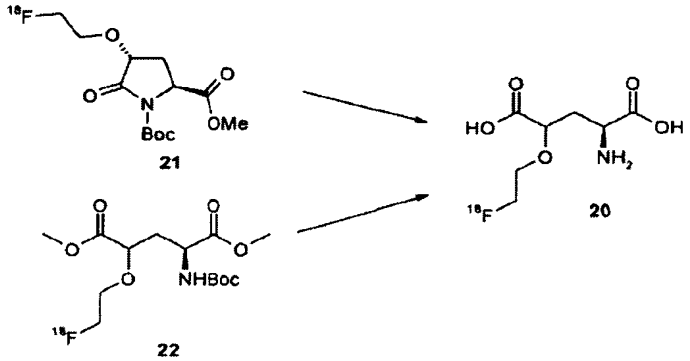
Schema 8

Exemplo 8 R^7 = grupo protetor, por exemplo, tritila, boc

Nesse caso, o composto 17 pode ser reagido na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-

alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kriptofix (K2.2.2) pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou então aditivos de solventes apróticos, tais como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida são aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto [F-18]. Usualmente, o composto 16 não precisa ser submetido a nenhuma purificação, mas sim, pode ser imediatamente tratado com os métodos descritos para a reação de 16 de acordo com 15. Contudo, uma purificação do composto 16 é, em princípio, possível, preferivelmente por meio de uma HPLC preparatória com uma fase apolar, tal como, por exemplo, RP C-18.

Compostos de acordo com a invenção, nos quais o isótopo [F-18] está posicionado na posição 4 da estrutura de ácido glutâmico através de um grupo alcóxi, tal como, por exemplo, no ácido 4-[F-18]fluoretoxi-glutâmico (20), podem ser preparados tal como mostrado no esquema 9. Dessa maneira, por exemplo, a dissociação ácida dos grupos protetores do composto 21 ou 22 sucede para obter o composto ácido 4-[F-18]fluoretóxi-glutâmico (20) de acordo com a invenção.

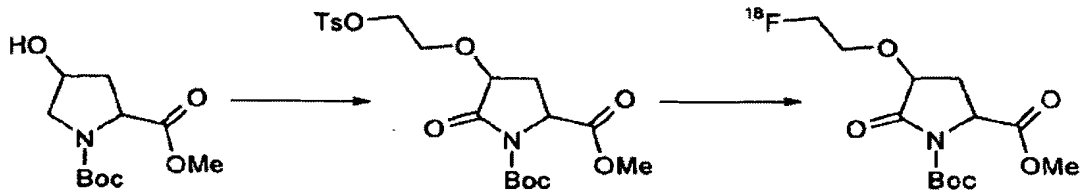


Exemplo 9

Nesse caso, podem ser aplicados diversos ácidos orgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético), mas principalmente ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico,

ácido perclórico ou ácido fosfórico. Além disso, uma abertura de anel básica de 21 também é possível com hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e outros (S. Baker e outros, *Tetrahedron Lett.* 1998, *39*, 2815-2818). A purificação do composto 20 de acordo com a invenção, conforme a fórmula (I), é possível por meio de HPLC, onde vários estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados e conectados a jusante, tais como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-18 ou outros materiais de separação.

A fluoração radioquímica de tosilato 23, cuja síntese foi efetuada de maneira análoga ao método descrito na literatura (N. Sharma e outros, *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 1403-1406)., para formar o derivado de ácido glutâmico marcado com [F-18] 21 pode ser efetuada por métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 10).



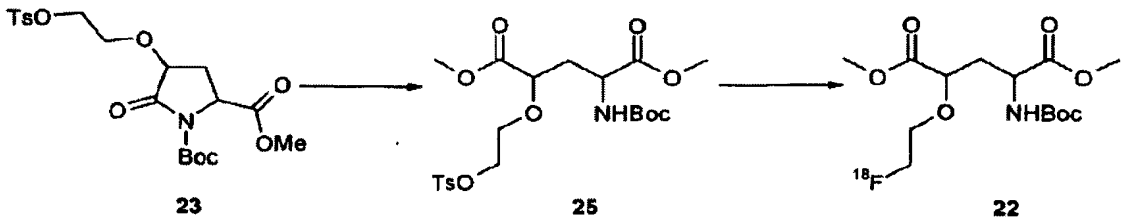
24 **23** **21**

Exemplo 10

Nesse caso, o composto 21 pode ser reagido na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kryptofix (K2.2.2), pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou então aditivos de solventes apróticos, tais como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida são aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto [F-18]. Usualmente, o composto 21 não precisa ser submetido a nenhuma purificação,

mas pode ser imediatamente tratado com os métodos descritos para a reação de 21 de acordo com 20. Contudo, uma reação do composto 21 é, em princípio, possível, preferivelmente por meio de uma HPLC preparatória com uma fase apolar, tal como, por exemplo, RP C-18. Além disso, é possível uma purificação por meio de cartuchos.

A fluoração radioquímica de tosilato 25, cuja síntese foi efetuada a partir de 23 de maneira análoga ao método descrito na literatura (X. Zhang *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 5335-5338)., para formar o derivado de ácido glutâmico marcado com [F-18] 22 pode ser efetuada por métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 11).



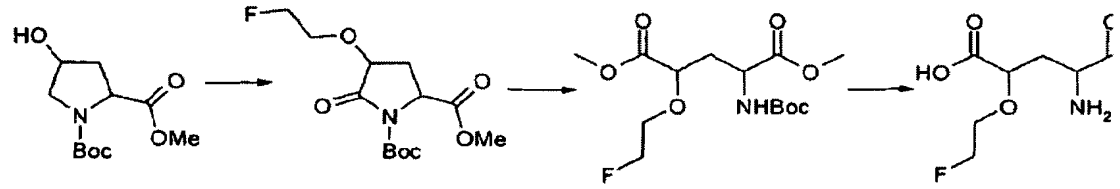
23 25 22

Exemplo 11

Nesse caso, o composto 25 pode ser reagido na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kryptofix (K2.2.2), pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou então aditivos de solventes apróticos, tais como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida são aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto [F-18]. Usualmente, o composto 22 não precisa ser submetido a nenhuma purificação, mas sim, pode ser imediatamente tratado com os métodos descritos para a reação de 22 de acordo com 20. Contudo, uma purificação do composto 22 é, em princípio, possível, preferivelmente por meio de uma HPLC preparatória com uma fase apolar, tal como, por exemplo, RP C-18. Além disso, é

possível uma purificação por meio de cartuchos.

A síntese de compostos de referência F-19 26, 27 e 28 pode ser efetuada tal como mostrado no esquema 12.

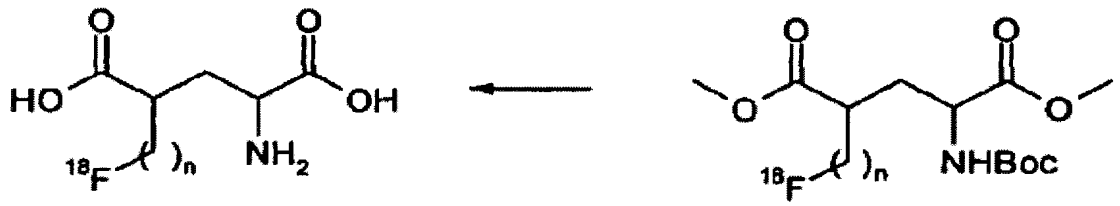


24 26 27 28

Exemplo 12

26 pode ser obtido através de alquilação e oxidação do derivado de hidroxiprolina 24. O composto de referência de cadeia aberta 27 é obtido através da abertura de anel do derivado de piroglutamina 26. A dissociação ácida dos grupos protetores leva ao derivado de ácido glutâmico 28.

Compostos de acordo com a invenção, nos quais o isótopo [F-18] está posicionado na posição 4 da estrutura do ácido glutâmico através de um grupo alquila, tal como, por exemplo, no ácido 4-[F-18]fluorpropilglutâmico (29) ou ácido 4-[F-18]fluorbutil-glutâmico (30), podem ser preparados tal como mostrado no esquema 13. Dessa maneira, por exemplo, a dissociação ácida dos grupos protetores dos compostos 31 e 32 sucede, para obter o composto ácido 4-[F-18]fluorpropil-glutâmico (29) ou ácido 4[F-18]fluorbutil-glutâmico (30) de acordo com a invenção.



n = 3 (29)
n = 4 (30)

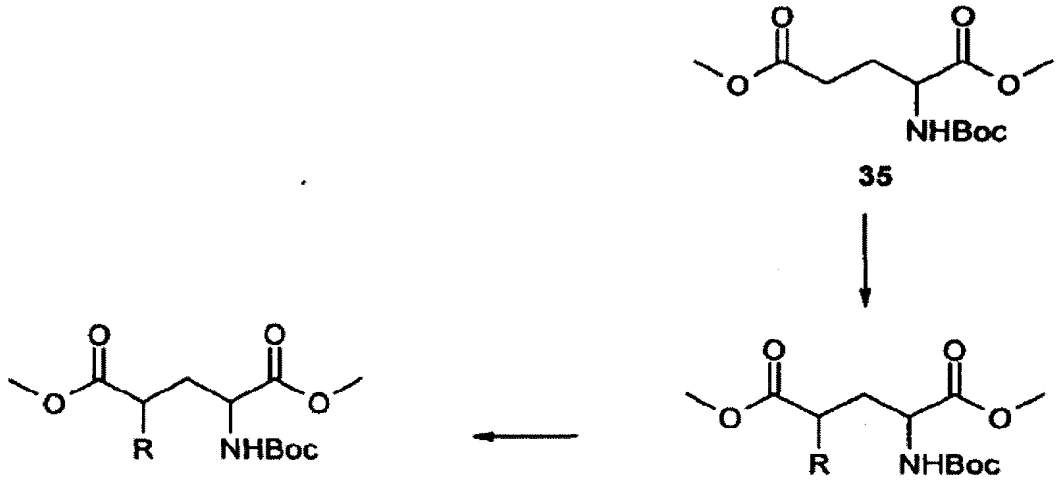
n = 3 (31)
n = 4 (32)

Exemplo 13

Nesse caso, podem ser aplicados diversos ácidos orgânicos (por exemplo, ácido trifluoracético), mas principalmente ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido perclórico ou ácido fosfórico. A purificação do composto 29 e 30 de

acordo com a invenção, conforme a fórmula (I), é possível por meio de H-PLC, onde vários estágios de purificação podem, em princípio, ser intercalados ou conectados a jusante, tal como, por exemplo, a purificação através de um cartucho RP-C18 ou outros materiais de separação.

A fluoração radioquimica de brometo 33 ou tosilato 34, cuja síntese foi efetuada a partir de 35 de maneira análoga ao método descrito na literatura (S. Hanessian, e outros, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085) para formar os derivados de ácido glutâmico marcados com [F-18] 31 e 32, pode ser efetuada por métodos conhecidos pelo técnico (vide esquema 14).



31 R = $(CH_2)_3{}^{18}F$
32 R = $(CH_2)_4{}^{18}F$

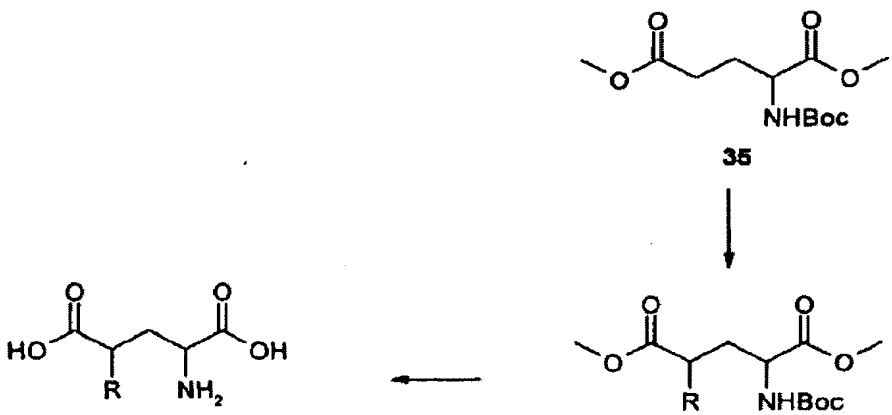
33 R = $(CH_2)_3Br$
34 R = $(CH_2)_4OTs$

Exemplo 14

Nesse caso, os compostos 33 e 34 podem ser reagidos na presença de uma base, tal como, por exemplo, tetra-alquil amônio e carbonato de tetra-alquil-fosfônio e carbonato de potássio e outros, com a solução de fluoreto [F-18] correspondente. A reação decorre preferivelmente a temperaturas elevadas. A adição de éteres de coroa, tal como, por exemplo, Kryptofix (K2.2.2), pode influenciar a reação de forma positiva, particularmente em combinação com K_2CO_3 como base catalisadora. Solventes possíveis são preferivelmente apróticos, mas também podem ser aplicados solventes próticos ou então aditivos de solventes apróticos, tais como, por exemplo, água. Usualmente, acetonitrila, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida são aplicados como ótimos solventes para a fluoração radioquímica com ânions de fluoreto

[F-18]. Usualmente, os compostos 31 e 32 não precisam ser submetidos a nenhuma purificação, mas sim, podem ser imediatamente tratados com os métodos descritos para a reação de 31 de acordo com 29 ou 32 de acordo com 30. Contudo, uma purificação dos compostos 31 ou 32 é, em princípio, possível, preferivelmente por meio de uma HPLC preparatória com uma fase apolar, tal como, por exemplo, RP C-18.

A síntese dos compostos de referência F-19 36 e 37 pode ser efetuada através da alquilação do derivado de ácido glutâmico 35 (esquema 15).



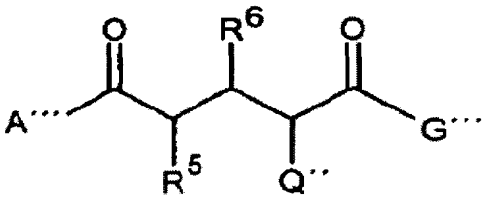
38 R = $(CH_2)_3F$
39 R = $(CH_2)_4)F$

36 R = $(CH_2)_3F$
37 R = $(CH_2)_4)F$

Exemplo 15

A dissociação dos grupos protetores leva aos derivados de ácido glutâmico fluoralquilados 38 e 39.

Em um quarto aspecto da invenção, os compostos da fórmula (IV) são utilizados para preparar compostos da fórmula (I) ou (II):



(IV)

na qual

A''' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5-alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U'',

h) N(H)-L''' ou

i) O-L'''.

G''' representa

a) hidroxila,

b) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

c) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_1-C_5-alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

f) trifenilmetóxi,

R^5 e R^6 representam

a) hidrogênio ou

b) E',

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^5 ou R^6 contenha um E' e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer E',

E' representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q'' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

h) N(H)-1,1-dimetilpropinila,

i) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila,

j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila,

k) N(H)-ciclobutilcarbonila,

l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila,

m) N(H)-vinilcarbonila,

n) N(H)-alilcarbonila,

o) N(H)-adamantilcarbonila,

p) N(H)-difenilmetilcarbonila,

q) N(H)-cinamilcarbonila,

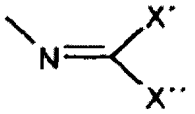
r) N(H)-formila,

s) N(H)-benzoila,

t) N(H)-tritila,

u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetila,

v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetila ou

w) 

x) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L''' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U'' representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila ou

d) etoxicarbonila,

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila ou

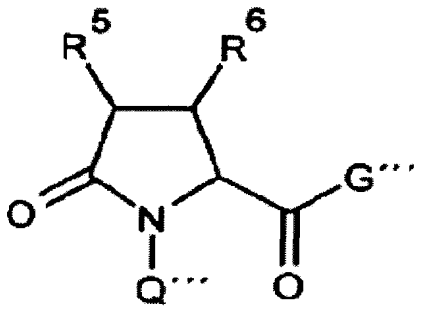
d) heteroarila,

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto de invenção.

Os processos para a preparação dos compostos da fórmula geral (I) ou (II) de acordo com a invenção, destacam-se pelo fato, de que a maioria dos compostos de acordo com a fórmula (I) ou (II) pode originar-se de um composto precursor dos compostos da fórmula (IV) após a introdução do isótopo ^{18}F.

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (IV).

Em um quinto aspecto da invenção, compostos da fórmula (V) são utilizados para preparar compostos da fórmula (I) ou (II):



(V)

na qual

G''' representa

a) hidroxila,

b) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

c) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

f) trifenilmetóxi,

R^5 e R^6 representam

c) hidrogênio ou

d) E',

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^5 ou R^6 contenha um E' e o outro substituinte em cada caso não contenha hidrogênio,

E' representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q''' representa

a) N-terc-butoxicarbonila,

b) N-aliloxicarbonila,

c) N-benziloxicarbonila,

d) N-etoxicarbonila,

e) N-metoxicarbonila,

f) N-propoxicarbonila,

g) N-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

h) hidrogênio,

i) N-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila,

j) N-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila,

k) N-ciclobutilcarbonila,

l) N-1-metilciclobutilcarbonila,

m) N-vinilcarbonila,

n) N-alilcarbonila,

o) N-adamantilcarbonila,

p) N-difenilmetilcarbonila,

q) N-cinamilcarbonila,

r) N-formila ou

s) N-benzoila,

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros são parte do presente objeto de invenção.

Os processos para preparar os compostos da fórmula geral (I) ou (II) de acordo com a invenção, destacam-se pelo fato, de que a maioria dos compostos de acordo com a fórmula (I) ou (II) pode originar-se de um composto precursor dos compostos da fórmula (V) após a introdução do isótopo ^{18}F.

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (V).

Para a introdução do isótopo ^{18}F, são preferidos

4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabiciclo[8.8.8]-hexacosano K18F (sal de éter de coroa Kryptofix K 18F),

$K^{18}F$,

$H^{18}F$,

$KH^{18}F_2$,

$Cs^{18}F$,

$Na^{18}F$ ou

sal de tetra-alquilamônio ^{18}F (por exemplo, fluoretos de tetrabutilamônio [F-18]).

A presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral (I) ou (II) e processos onde são utilizados os isótopos do flúor ^{18}F e ^{19}F.

Se um ou mais centros quirais está ou estão presentes em um composto do presente objeto de invenção da fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) ou fórmula (V), então todas as formas desse isômeros, inclusive os dois enantiômeros e todos os possíveis diastereômeros, devem estar contidos aí. Compostos, que contêm pelo menos um centro quiral, po-

dem ser utilizados como mistura racêmica, eventualmente como mistura de diastereômeros ou enriquecida com diastereômeros ou como mistura enriquecida com enantiômeros. A mistura racêmica, enriquecida com enantiômeros ou a mistura de diastereômeros, pode ser eventualmente separada de acordo com os métodos conhecidos pelo técnico, de maneira que os enantiômeros ou diastereômeros possam ser utilizados individualmente. Naqueles casos, nos quais há uma ligação dupla de carbono-carbono, então ambos os isômeros "cis" e "trans" são parte da presente invenção. Naqueles casos, nos quais podem estar presentes formas tautômeras, tal como, por exemplo, tautomeria de ceto-enol, todas as formas tautômeras estão contidas na presente invenção, sendo que essas formas podem estar presentes em equilíbrio ou preferivelmente em uma forma.

Os compostos da fórmula geral I ou II e suas formas de concretização preferidas são utilizados como medicamentos.

Os compostos da fórmula geral I ou II de acordo com a invenção e suas formas de concretização preferidas são utilizados no diagnóstico de estados fisiológicos e patológicos.

Preferivelmente, esses compostos são utilizados no diagnóstico à base de PET não invasivo no corpo humano ou animal.

De modo particularmente preferido, os compostos da fórmula geral I ou II de acordo com a invenção e suas formas de concretização preferidas são utilizados no diagnóstico de doenças tumorais. Exemplos dessas doenças tumorais são tumores malignos do trato gastrointestinal ou colorretal, carcinoma de fígado, pâncreas, rins, bexiga, glândula tireóide, próstata, endométrio, ovário, testículos, melanoma, carcinoma bronquial de células pequenas e de células não pequenas, carcinoma da mucosa oral displásico, câncer oral invasivo; câncer de mama, inclusive câncer de mama dependente de hormônio e independente de hormônio, carcinoma epitelial escamoso, tipos de câncer neurológicos inclusive neuroblastoma, glioma, astrocitoma, osteossarcoma, meningioma; sarcoma de tecido mole; hemangioma e tumores endócrinos, inclusive adenomas de hipófise, cromocitomas, paragangliomas, tipos de tumores hematológicos inclusive linfoma e leucemia; ou me-

tástases de um dos tumores mencionados acima.

Os compostos da fórmula geral I ou II de acordo com a invenção e suas formas de concretização preferidas são utilizados para preparar um medicamento para o diagnóstico de doenças tumorais. Exemplos dessas doenças tumorais são tumores malignos do trato gastrointestinal ou colorretal, carcinoma de fígado, pâncreas, rins, bexiga, glândula tireóide, próstata, endométrio, ovário, testículos, melanoma, carcinoma bronquial de células pequenas e de células não pequenas, carcinoma da mucosa oral displásico, câncer oral invasivo; câncer de mama, inclusive câncer de mama dependente de hormônio e independente de hormônio, carcinoma epitelial escamoso, tipos de câncer neurológicos inclusive neuroblastoma, glioma, astrocitoma, osteossarcoma, meningioma; sarcoma de tecido mole; hemangioma e tumores endócrinos, inclusive adenomas de hipófise, cromocitomas, paragangliomas, tipos de tumores hematológicos inclusive linfoma e leucemia; ou metástases de um dos tumores mencionados acima.

A invenção refere-se a preparações farmacêuticas, as quais contêm pelo menos um composto da fórmula I ou II, bem como um veículo farmaceuticamente tolerável.

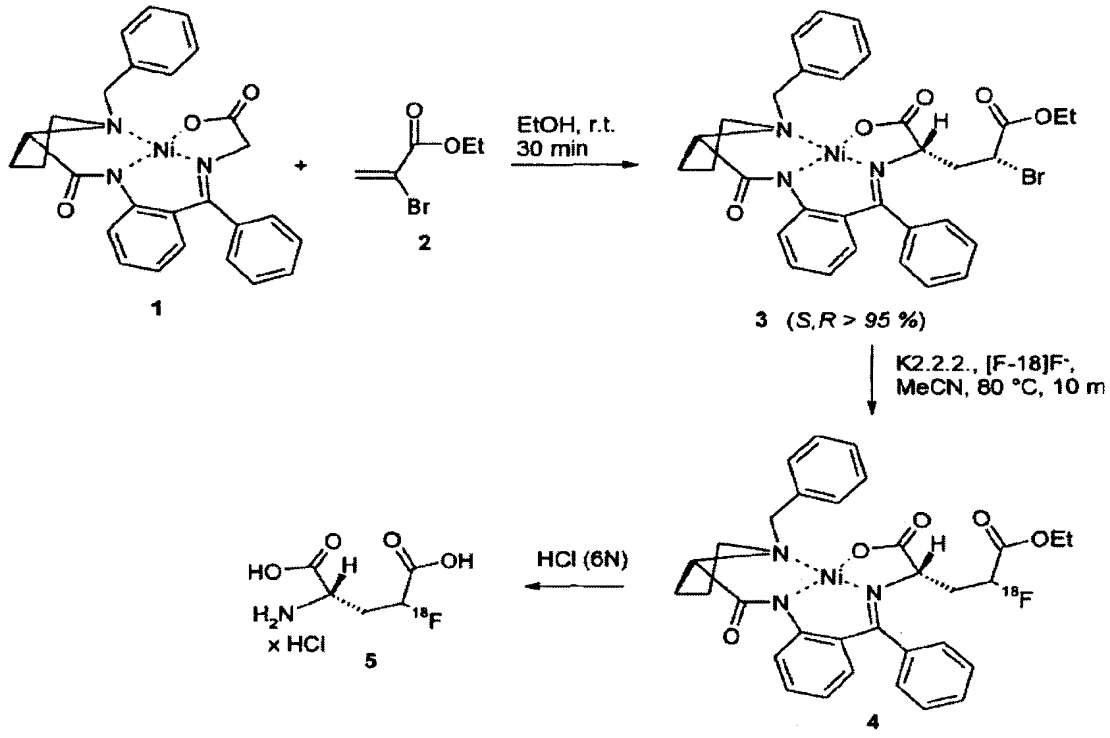
Para o uso dos compostos da fórmula I ou II como medicamentos, esses são levados para a forma de uma preparação farmacêutica, que além da substância ativa para a aplicação enteral ou parenteral, contêm materiais de veículos farmacêuticos, orgânicos ou inorgânicos inertes, tais como, por exemplo, água, gelatina, goma arábica, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, óleos vegetais, polialquilenoglicóis e outros.

A invenção refere-se a uma instalação (kit) contendo pelo menos um composto da fórmula I, II, III, IV ou V.

Exemplos:

Exemplo 1

Síntese de ácido 4-[F-18]fluorglutâmico



Síntese de 3:

Di-isopropilamina (0,031 ml, 0,22 mmol) foi adicionada a uma suspensão de complexo 1 (0,1 g, 0,2 mmol) (*J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4252 ou *Tetrahedron Asymmetry*, 1998, 9, 4249) à temperatura ambiente (RT). A mistura de reação foi agitada por 30 minutos e, em seguida, adicionada ao éster 2 recentemente destilado (0,04 ml, 0,33 mmol) (Gazz, *Chim. Ital.*, 1981, 111, 249). A reação foi monitorada por meio de DC (SiO_2, AcOEt / $CHCl_3$, 1 : 1). Após a conclusão da reação (~2,5 horas), a mistura de reação foi neutralizada através da adição de AcOH (1,5 ml; 2 %). Depois foi acrescentado $CHCl_3$ (15 ml), lavado com água (3 x 15 ml), a fase orgânica separada, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada no vácuo até a secura. DC preparatória (SiO_2, AcOEt / $CHCl_3$, 1 : 1) forneceu uma mistura dos complexos 3 (S,S,S) e 3 (S,R,S/R) em uma proporção de 11 : 1 e um rendimento de 28 % (R_f 0,52). O complexo 3 (S,S,R) mostrou um valor R_f de 0,49. O complexo 3 (S,S,R) foi eluído do sílica-gel com MeOH (3 x 40 ml) e, em seguida,

purificado por meio de cromatografia de coluna em Sephadex com uma mistura de 1 : 3 de EtOH/C_6H_6. A purificação forneceu 0,052 g (52 %) do produto. Análise elementar: encontrado (%): C, 56,79; H 4,85; Br, 12,14; N, 6,10; Ni, 8,17. $C_{32}H_{32}BrN_3NiO_3$. Calculado (%)C, 56,75; H, 4,76; Br, 11,80; N, 6,20; Ni, 8,67.

Ácido 4-[F-19]fluor-L-glutâmico (padrão não radioativo para a identificação de HPLC de ácido 4-[F-18]fluor-L-glutâmico)

Condensação do Ni-BPB-Gly com éster etílico de ácido 2-flúor-acrílico. A uma suspensão de 3 g (6 mmols) de Ni-BPB-Gly em 15 ml de MeOH foi adicionado 1 ml (7,2 mmols) de i-Pr_2NH à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos e, em seguida, adicionada a 3,7 ml (30 mmols) de éster etílico de ácido 2-flúor-acrílico. O progresso da reação foi monitorado por meio de DC em SiO_2 (AcOEt:/$CHCl_3$ (2:3)). Depois de cerca de 250 horas, a reação estava concluída. Em seguida, a mistura foi neutralizada através da adição de 42 ml de uma solução aquosa a 2 % de AcOH misturada com 25 ml de MeOH. A mistura resultante dos complexos diastereômeros Ni-BPB-4-F-GluOMe foi precipitada. O precipitado foi filtrado e lavado com água (3 x 30 ml). O complexo sólido resultante foi suspenso em CCl_4 e concentrado à secura no vácuo. Este procedimento foi repetido três vezes, para liberar a mistura da água. Os complexos foram purificados por meio de cromatografia de coluna (SiO_2, 3x20 cm, AcOEt/$CHCl_3$, 3:2). A fração principal, 2,66 g (4,4 mmols, 74 %), continha uma mistura de Ni-BPB-(2S,4R)-4-F-GluOMe e Ni-BPB-(2S,4S)-4-F-GluOMe em uma proporção de 1,5/1. Ponto de fusão: 191 – 193°C. [α]D25 +2477 (C 0.5, CHCl3), Análise elementar: encontrado (%): C, 61,76; H, 5,02; N, 6,94; Ni 9,20, Calculado para $C_{31}H_{30}FN_3NiO_5$ (%) C, 61,82; H, 5,02; N, 6,98; Ni, 9,74.

A separação dos complexos foi obtida por meio de separação cromatográfica de coluna em Toyopearl HW-55F (coluna 2 x 50 cm, THF/C_6H_6 (2 : 7)).

Complexo Ni-BPB-(2S,4R)-4-F-GluOMe: ponto de fusão: 207 – 208°C, $\alpha]_D^{25}$ +2617 (C 0,035, MeOH). Análise elementar: encontrado (%):C, 61,79; H, 4,95; N, 6,88, Calculado para $C_{31}H_{30}FN_3NiO_5$ (%) C, 61,82; H,

5,02; N, 6,98.

Complexo Ni-BPB-(2*S*,4*S*)-4-F-GluOMe. Ponto de fusão: 233 - 235°C., $[\alpha]_D^{25}$ +2641 (c 0.039, MeOH). Análise elementar: encontrado (%): C, 61.63; H, 4.86; N, 6.84. Calculado para $C_{31}H_{30}FN_3NiO_5$ (%) C, 61.82; H, 5.02; N, 6.98.

Decomposição do complexo e isolamento do aminoácido. Em um balão redondo, 2,75 g (4,57 mmols) de complexo de Ni-BPB-4-F-GluOMe foram dissolvidos em 30 ml de MeOH e sob agitação, adicionados a 5,5 ml de HCl (6N). A mistura de reação foi aquecida por 15-20 minutos ao refluxo, concentrada à secura, diluída com 50 ml de água, o cloridrato do BPB foi filtrado e cuidadosamente lavado com 3 x 30 ml de água. Os filtrados combinados contêm o aminoácido, resíduos de BPB e sais de Ni^{2+} e foram ajustados para pH 5 com solução aquosa de NH_3. Os resíduos de BPB foram removidos por extração com $CHCl_3$ (3 x 30 ml). As fases aquosas combinadas foram concentradas à secura, adicionadas a 3 ml de HCl (6N) e aquecidas ao refluxo por 1 hora. Em seguida, a solução foi concentrada à secura, dissolvida em 5 ml de H_2O e ajustada para pH 4 com solução de NH_3 (aquosa) a 5 %. O aminoácido foi isolado por meio de cromatografia de troca de íons em uma coluna Dowex 50wx8 na forma H* (eluente: 5 % de NH_3 aquoso).

Ácido (2S,4R)-4-fluorglutâmico: ponto de fusão: > 300°C (decomposição sem ponto de fusão).

Ácido (2S,4S)-4-fluorglutâmico: ponto de fusão: > 300°C (decomposição sem ponto de fusão).

<u>Radiomarcação com F-18</u>

<u>Alvo:</u> Alvo de prata de baixa pressão de pequeno volume (1 ml) enchido com água [O-18] para a reação ^{18}O (p,n)^{18}F; <u>ciclotron:</u> Scanditronix MC 17; bombardeamento com prótons com 17 MeV.

O fluoreto F-18 foi concentrado em um cartucho de resina QMA (Waters, Sep Pak Light QMA Part. n°: WAT023525) através de aplicação da solução alvo [F-18]/[O-18]. O cartucho foi pré-condicionado com solução de K_2CO_3 (10 ml; 0,5 M) seguido de água desionizada (15 ml).

Complexo radioativo [F-18]: Fluoreto [F-18] (15 – 30 mCi) foi eluído do cartucho QMA por meio de solução de lavagem (2 ml, MeCN (2 ml)/ carbonato de tetrabutilamônio (TBAC, 0,015 ml, 20 % aquoso, pH 8)). O eluato foi coletado em um frasco de 5 ml e os solventes foram removidos através de destilação azeotrópica a 130°C na corrente de nitrogênio.

Substituição nucleófila: o recipiente de reação com o fluoreto de TBA [F-18] seco foi resfriado a 80°C (estágio precedente) e acrescentada uma solução de precursor 3 (S,S,R) (5 mg em MeCN (0,5 ml)). A mistura de reação foi mantida a 80°C por 5 – 10 minutos. Uma amostra da mistura de reação foi examinada por meio de radio-DC (placa de sílica-gel (Merck), eluente: acetato de etila/clorofórmio/ácido acético (4/1/1). Com base nesses dados de radio-DC, determinou-se uma incorporação de F-18 de 40 – 60 % em 4.

Decomposição do complexo de Ni fluorado com ^{18}F e liberação de ácido 4-[^{18}F]fluorglutâmico (A): HCl (6 N, 0,3 – 0,5 ml) foi adicionado à solução de MeCN do precursor de níquel-glutamato F-18 e tratado a 140°C por 5 minutos. Uma amostra da mistura de reação resultante foi analisada por meio de radio-DC (sílica-gel, eluente: n-butanol/ácido acético/água (12/3/5).

A análise DC foi efetuada em um analisador de DC MiniGita (Raytest, Alemanha).

Decomposição do complexo de Ni fluorado com ^{18}F e liberação de ácido 4-[^{18}F]fluorglutâmico (B): HCl (6 N, 0,3 – 0,5 ml) foi adicionado à solução de MeCN do precursor de níquel-glutamato F-18 e tratado a 140°C por 5 minutos. Em seguida, foi neutralizado com soda cáustica (2 N, 0,8 – 1,0 ml). Uma amostra da mistura de reação resultante foi analisada por meio de radio-DC (sílica-gel, eluente: n-butanol/ácido acético/água (12/3/5).

A análise DC foi efetuada em um analisador de DC MiniGita (Raytest, Alemanha).

Pré-purificação: O produto bruto após o tratamento de HCl (estágio anterior) foi retomado com 1 ml de água e colocado em um cartucho trocador de ânion (Waters, forma SAX-OH). 80 % dos produtos radioativos

foram retidos no cartucho. Os produtos radioativos foram eluídos do cartucho por meio de solução de cloreto de sódio aquosa NaCl (0,4 M, 2 ml). Uma amostra foi analisada por meio de HPLC.

Identificação por meio de radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. R_t: referência F-19 (cloridrato de (rac)-4-F-Glu (mistura diastereomérica: 1/5; descrita vide acima)): 12,22 minutos (UV); detecção de radioatividade (Beckman): 12,64 min. Foi obtido um único pico radioativo, que coeluiu com o composto de referência.

Identificação por meio de radio-DC: placa de sílica-gel (Mesh 60), eluente n-BuOH, AcOH, H20 (12:3:5). Detecção: Phosphorimager: SI Molecular Dynamics. Figura 1.

Purificação de HPLC: Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. Foi obtido um único pico radioativo, que coeluiu com o composto de referência. Se o produto resultante é purificado por meio de HPLC, a pré-purificação por meio de cartucho trocador de ânions descrita acima pode ser dispensada. Foi possível obter o produto com uma pureza radioquímica de > 90 % e com uma radioatividade de 15 – 200 mCi (corrigido para decomposição).

Exemplo 2

Síntese de 2-amino-4-[F-19]/fluorglutamina (padrão HPLC)

A uma solução de 0,27 g (0,448 mmol) de Ni-BPB-4-F-GluOMe (M = 602,28, preparada em analogia com o exemplo 1) em 7 ml de MeOH, foi acrescentado amoníaco líquido (18 g). A solução de reação foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 2 horas. A solução foi concentrada no vácuo e o resíduo foi purificado por meio de DC preparatória (SiO_2, $CHCl_3$/Me_2CO (3:1)). Em seguida, o produto foi ulteriormente purificado em Se-

phadex LH-20 (C_6H_6/EtOH (3:1). Foi obtido 0,15 g (0,255 mmol, 57 %) de Ni-BPB-4-F-Gln (peso molecular 587,28).

Síntese de 2-amino-4-[F-18]fluorglutamina

Complexo radioativo [F-18] de Ni-BPB-4-F-GluOMe: Fluoreto [F-18] (15 – 300 mCi) foi eluído do cartucho QMA por meio de solução de lavagem (2 ml, MeCN (2 ml)/carbonato de tetrabutilamônio (TBAC, 0,015 ml, 20 % aquoso, pH 8)). O eluato foi coletado em um frasco de 5 ml e os solventes foram removidos através de destilação azeotrópica a 130°C na corrente de nitrogênio.

Substituição nucleófila: O recipiente de reação com o fluoreto de TBA [F-18] foi resfriado a 80°C (estágio prévio) e acrescentada uma solução de precursor Ni-BPB-4-Br-GluOMe (5 mg em MeCN (0,5 ml)). A mistura de reação foi mantida por 5 – 10 minutos a 80°C. Uma amostra da mistura de reação foi examinada por meio de radio-DC (placa de sílica-gel (Merck), eluente: acetato de etila/clorofórmio/ácido acético (4/1/1). Com base nesses dados de radio-DC foi determinada uma incorporação de F-18 de 40 – 60 % em Ni-BPB-4-F-GluOMe.

Complexo radioativo [F-18] de Ni-BPB-4-F-Gln

A uma solução de Ni-BPB-4-F-GluOMe (5 – 50 mCi) em 0,5 ml de t-BuOH, foi adicionada uma mistura de 1 ml de t-BuOH e 1 g de NH_3 seco (secado sobre NaOH). A mistura de reação foi aquecida a 42°C por 7 minutos, até que não possa mais ser detectado qualquer complexo de éster (DC, placa de sílica-gel (Merck), eluente: acetato de etila/clorofórmio/ácido acético (4/1/1)). A reação decorreu quantitativamente e forneceu 4 – 40 mCi de Ni-BPB-4-F-Gln.

Decomposição do complexo de Ni-BPB-4-F-Gln fluorado com ^{18}F e liberação de ácido 4-[^{18}F]fluorglutâmico HCl (2 N, 0,3 – 0,5 ml) foi adicionado à solução de MeCN do precursor de níquel Ni-BPB-4-F-Gln [F-18] e tratado a 140°C por 5 minutos. Em seguida, foi neutralizado com soda cáustica (2 N, 0,8 – 1,0 ml). Uma amostra da mistura de reação resultante foi analisada por meio de radio-DC (sílica-gel, eluente: n-butanol/ácido acético/água (12/3/5).

A análise DC foi efetuada em um analisador de DC MiniGita (Raytest, Alemanha).

Pré-purificação: O produto bruto após o tratamento de HCl (estágio anterior) foi retomado com 1 ml de água e colocado em um cartucho trocador de ânion (Waters, forma SAX-OH). 70 % dos produtos radioativos foram retidos no cartucho. Os produtos radioativos foram eluídos do cartucho por meio de solução de cloreto de sódio aquosa NaCl (0,4 M, 2 ml). Uma amostra foi analisada por meio de HPLC.

Identificação por meio de radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. R_t: referência F-19 (cloridrato de (rac)-4-F-Gln: 8,04 min (UV); detecção de radioatividade (Beckman): 8,45 min. Foi obtido um único pico radioativo, que coeluiu com o composto de referência.

Purificação por HPLC: Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. Foi obtido um único pico radioativo, que coeluiu com o composto de referência. Se o produto resultante é purificado por meio de HPLC, a pré-purificação por meio do cartucho trocador de ânion descrita acima pode ser dispensada. Foi possível obter o produto com uma pureza radioquímica de > 92 % e com uma radioatividade de 3 – 31 mCi (corrigido para decomposição).

Exemplo 3

Síntese de ácido 2-amino-3-[F-18]fluor-pentanodicarboxílico

A uma mistura de 60 µl de solução de carbonato de tetrabutilamônio aquosa a 20 % em 1,5 ml de acetonitrila (1,0 ml) foi adicionada solução contendo fluoreto de [F-18] (33 µl, 789 MBq). O solvente foi removido por evaporação em uma corrente de nitrogênio a uma temperatura do forno de 120°C. Foi acrescentado 1 ml de acetonitrila anidra e novamente removi-

do por evaporação. Esse último estágio foi novamente repetido. Uma solução de 3 mg de éster dietílico de diácido de 2-benziloxicarbonilamino-3-(toloil-sulfonilóxi)-pentanóico (Chem. Pharm. Bull, 17, 5, (1969), 879-885) em 0,3 ml de acetonitrila anidra foram adicionados ao resíduo e bem agitados. Após aquecer a 90°C por 15 minutos, foram acrescentados 2 ml de solução de brometo de hidrogênio aquosa a 40 %. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos e superpressão a uma temperatura do forno de 130°C.

O produto bruto foi analisado radioanaliticamente por meio de HPLC.: bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax $-NH_2$; 4,6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. Referência ^{19}F (J. Org. Chem.; 50; 17; (1985); 3163-3167). (UV); detecção por radioatividade (Beckman). Foi obtido um único pico radioativo, o qual coeluiu com o composto de referência.

A purificação do composto marcado com [F-18] foi efetuada por meio de purificação de HPLC: bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax $-NH_2$; 4,6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. Foi obtido um único pico radioativo, o qual eluiu ao mesmo tempo com o composto de referência ^{19}F (J. Org. Chem.; 50, 17; (1985), 3163-3167). Se o produto resultante é purificado por meio de HPLC, a pré-purificação com cartucho trocador de ânions descrita acima pode ser dispensada. Foi possível obter o produto com uma pureza radioquímica de cerca de 92 % e com uma radioatividade de 103 MBq.

Exemplo 4

Di-t-butil-N-tritil-glutamato

Ao cloridrato de ácido di-t-butil-glutâmico (20,0 g, 68 mmols, SIGMA, cat#: G-7501), dissolvidos em $MeCl_2$ (100 ml), foram adicionados trietilamina (40 ml) e cloreto de tritila (19,0 g, 68,5 mmols). A solução foi agitada à temperatura ambiente por 24 horas e, em seguida, lavada com solu-

ção de carbonato de sódio saturada (3 x) e água (3 x). A fase orgânica foi secada sobre $MgSO_4$, o solvente removido sob vácuo e o óleo de cor laranja resultante foi purificado por meio de cromatografia instantânea em sílica-gel em hexano / $MeCl_2$ (30/70). O sólido branco obtido continha o produto acompanhado de um resíduo de tritila-OH. O álcool tritílico foi cristalizado dissolvendo a mistura do produto com uma quantidade mínima de $MeCl_2$ e adicionando hexano. Após a filtração e remoção da mistura de solvente, foi obtido um óleo incolor.

Rendimento: 6,0 g, (18%). DC: Rf = 0,5 ($MeCl_2$). Análise elementar $C_{32}H_{39}NO_4$: encontrado C: 76,4; H: 7,6; N: 2,9; calculado: C: 76,6; H: 7,8; N: 2,8.

t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-hidróxi-pentanoato

n-butillítio (5,0 ml, 11 mmols) foi adicionado a 0°C a uma solução de ciclohexilisopropilamina (3,0 ml, 15 mmols) em hexano (50 ml) em um balão tritubulado. A solução foi agitada a 0°C por 30 minutos, em seguida, resfriada a -78°C e adicionada a di-t-butil-N-tritil-glutamato (5,0 g, 10 mmols) em hexano (50 ml). O balão foi provido de um tubo de entrada de gás e ligado com um recipiente de provisão, o qual continha paraformaldeído e uma entrada de gás para argônio. Após a formação de carbanion, o paraformaldeído foi aquecido a 180°C e o gás de formaldeído resultante foi conduzido para o recipiente de reação em uma corrente de argônio por 30 minutos. Nesse caso, a temperatura do banho foi mantida em -78°C. Em seguida, o banho de resfriamento foi removido e a mistura de reação lentamente aquecida à temperatura ambiente e filtrada para remover resíduos de paraformaldeído. O filtrado foi colocado em solução de cloreto de amônio aquosa saturada e extraído com éter dietílico (3 x 250 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas com sulfato de magnésio e em seguida, o solvente foi removido no vácuo. O óleo amarelado resultante foi purificado por meio de cromatografia instantânea (éster acético / $MeCl_2$ (10/90)). Após a remoção da mistura de solvente, obteve-se um óleo incolor. Rendimento: 1,2 g (25 %). DC: Rf = 0,3 ($MeCl_2$). Análise elementar $C_{33}H_{41}NO_5$: encontrado: C: 74,5; H: 7,6; N: 2,8; calculado: C: 74,6; H: 7,8; N: 2,6.

Pentanoato de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-toluoilsulfônico

t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-hidróxi-heptanoato (532 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em $MeCl_2$ (6 ml) e piridina (1,2 ml). Em seguida, foram acrescentados cloreto de p-toluenossulfonila (118 mg, 0,62 mmol) e dimetilaminopiridina (13,4 mg, 0,11 mmol) e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi extraída com éster acético (3 x), as fases orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente é removido no evaporador rotativo. O produto bruto foi dissolvido em pouco $MeCl_2$, aplicado sobre material de NH_2 e purificado por meio de cromatografia de coluna em éster acético/hexano (8:2). Rendimento: 339 mg (70 %). Análise elementar $C_{40}H_{47}NO_7$: encontrado C: 70,3; H: 7,1; N: 2,2; S: 5,0; calculado: C: 70,1; H: 6,9; N: 2,0; S: 4,7.

t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-flúor-pentanoato (referência HPLC)

Fluoreto de tetrabutilamônio anidro (102 mg, 0,4 mmol) foi adicionado a uma solução de (2S)-heptanoato de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-toluilsulfônico (54 mg, 0,08 mmol) em THF anidro (3 ml). A mistura foi aquecida ao refluxo por 4 horas. Depois que a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a $MeCl_2$ e extraída de forma aquosa (3 x). Cromatografia de camada fina preparatória ($MeCl_2$/MeOH (90/10) forneceu o produto como óleo amarelado. Rendimento: 22 mg (51 %). Análise elementar $C_{33}H_{40}NO_4$: encontrado C: 74,4; H: 7,7; N: 2,8; calculado: C: 74,3; H: 7,6; N: 2,6.

[F-18]-t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-flúor-pentanoato

Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light e secada na corrente de ar. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (22 mg K2.2.2, 4,6 mg de K_2CO_3, 2 ml, MeCN (1,77 ml), água (0,23 ml)). Os solventes foram removidos a 120°C em uma corrente de argônio. O resíduo foi azeotropicamente destilado duas vezes a 120°C em uma corrente de argônio com 1 ml de MeCN anidro. Uma solução do precursor de tosilato do (2S)-heptanoato

de ácido t-butil-2-tritil-4-carbo-t-butilóxi-5-toluoilsulfônico (4 mg) em MeCN (0,2 ml) foi adicionada a um recipiente com o fluoreto de [F-18] seco. A mistura de reação foi aquecida a 120°C por 10 minutos. Em seguida, o solvente foi removido em uma corrente de argônio. O solvente (MeCN) foi removido em uma corrente de nitrogênio e o resíduo tratado com HCl (6 N, 0,3 – 0,5 ml) a 140°C por 5 minutos. Uma amostra da mistura de reação resultante foi analisada por meio de radio-DC (sílica-gel, eluente: n-butanol/ácido acético/água (12/3/5).

A análise DC foi efetuada em um analisador DC MiniGita (Raytest, Alemanha).

Pré-purificação: O produto após o tratamento com HCl (estágio anterior) foi retomado em 1 ml de água e colocado em um cartucho trocador de ânions (Waters, forma SAX-OH). 80 % dos produtos radioativos foram retidos no cartucho. Os produtos radioativos foram eluídos do cartucho por meio de solução de cloreto de sódio aquosa NaCl (0,4 M, 2 ml). Uma amostra foi analisada por meio de HPLC.

Identificação por meio de radio-HPLC. Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. R_t: referência F-19 (cloridrato de (rac)-4-F-Glu): 14,53 min (UV); detecção de radioatividade (Beckman): 14,68 min. Foi obtido um único pico radioativo, o qual coeluiu com o composto de referência.

Purificação por HPLC: Bomba: Gilson 305, injetor: Rheodyne (20 µl de laço de injeção), coluna: Zorbax-NH_2; 4.6 x 150 mm, fase móvel: NaH_2PO_4 (10 mM)/ácido fosfórico, pH 3, fluxo: 1 ml/min, detector de absorção UV: Gilson 116 em série com um radiodetector Beckman 170, detecção UV: 210 nm. Foi obtido um único pico radioativo, o qual coeluiu com o composto de referência. Se o produto resultante é purificado por meio de HPLC, a pré-purificação por meio do cartucho trocador de ânions descrita acima pode ser dispensada.

Foi possível obter o produto com uma pureza radioquímica de >

90 % e com uma radioatividade de 20 – 200 mCi (corrigido para decomposição).

Exemplo 5

Síntese de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-metanossulfoniloxi-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8a) (de acordo com N. Sharma e outros, *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 1403-1406)

A 5,78 g (17,9 mmols) de éster metílico de ácido boc-gama-MsO-prolínico em 230 ml de éster etílico de ácido acético foi adicionada uma solução de 15,29 g (71,5 mmols) de periodato de sódio e 0,18 g (0,87 mmol) de hidrato de cloreto de rutênio(III) em 230 ml de água. A mistura foi deixada à temperatura ambiente por três dias com vigorosa agitação. Em seguida, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída duas vezes com éster etílico de ácido acético (80 ml) e as fases orgânicas combinadas foram agitadas por 30 minutos com 50 ml de isopropanol. Foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e o solvente removido no vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/éster etílico de ácido acético = 6,5:3,5 até 5:5). 1,29 g (20 %) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-metanossulfoniloxi-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8a) foram obtidos como sólido incolor.

Análise elementar $C_{12}H_{19}NO_8S$: encontrado: C: 42,90; H: 5,68; N: 4,14; calculado: C: 42,73; H: 5,68; N: 4,15.

Síntese de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanossulfoniloxi-pentanodicarboxílico (7a) (de acordo com: X. Zhang *Tetrahedron Lett.* 2001, *42*, 5335-5338).

600 mg(1,78 mmol) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-metanossulfonilóxi-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico foram dissolvidos em 7,5 ml de diclorometano. Foram acrescentados 1,5 ml de metanol e 12,3 mg (0,089 mmol) de carbonato de potássio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por três horas. Em seguida, o solvente foi removido no vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, diclorometano/metanol = 99,7:0,3 até 99,6:0,4). 608 mg (83 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanossulfoniloxi-

pentanodicarboxílico (7a) foram obtidos como óleo incolor.

Análise elementar $C_{13}H_{23}NO_9S$: encontrado C: 42,10; H: 6,29; N: 3,69; calculado C: 42,27; H: 6,28; N: 3,79.

Marcação com F-18 de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanossulfonilóxi-pentanodicarboxílico (7a)

Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação de [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos (2,47 GBq) foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (5 g de K2.2.2, 1 mg de K_2CO_3, MeCN (1,5 ml), água (0,5 ml)). O solvente foi removido a 120°C em uma corrente de nitrogênio com adição de acetonitrila (três vezes 1 ml).

5 mg (13,6 µmols) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-metanossulfonil-pentanodicarboxilico (7a) em 1 ml de acetonitrila foram acrescentados e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 10 minutos. Após resfriar a cerca de 60°C, a mistura foi colocada em um cartucho de Sílica-Plus.

O produto intermediário 6a foi purificado por meio de HPLC (C18, acetonitrila/água). A fração de HPLC foi diluída com água (cerca de 50 ml) e adicionada por meio de um cartucho. O produto intermediário foi eluído com 1 ml de acetonitrila. Em um tempo de síntese de 64 minutos foram obtido 533 MBq (34 % d.c). de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluor-pentanodicarboxilico (6a).

Síntese de ácido 4-[F18]fluorglutâmico (5) através da desproteção de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluor-pentanodicarboxílico (6a)

533 MBq de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18]fluor-pentanodicarboxilico (6a) em 1 ml de acetonitrila foram adicionados a 0,5 ml de HCl 4N. A mistura foi aquecida por 5 minutos em um frasco aberto com agitação a 140°C (temperatura de banho do óleo). Foram acrescentados mais 0,5 ml de HCl 4N e a mistura foi aquecida por 5 minutos em um frasco fechado com agitação a 140°C (temperatura de banho do óleo).

Depois de resfriar à temperatura ambiente, a solução foi neutralizada através da adição de cerca de 1,5 ml de NaOH 2N.

O éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[F-18] fluor-pentanodicarboxilico (6a) pôde ser reagido quantitativamente (d.c). para ácido 4-[F-18]fluorglutâmico (5).

Exemplo 6

Marcação F-18 de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-metanossulfoniloxi-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8a)

Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos (3,27 GBq) foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (5 g K2.2.2, 1 mg de K_2CO_3, MeCN (1,5 ml), água (0,5 ml)). O solvente foi removido a 120°C em uma corrente de nitrogênio com adição de acetonitrila (três vezes 1 ml).

5 mg (14,9 µmols) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-metanossulfoniléxi-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (8a) em 1 ml de acetonitrila foram acrescentados e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 10 minutos. Depois de resfriar a cerca de 60°C, a mistura foi aplicada através de um cartucho de sílica plus.

O produto intermediário foi purificado por meio de HPLC (C18, acetonitrila/água). A fração de HPLC foi diluída com água (cerca de 50 ml) e adicionada por meio de um cartucho C-18. O produto intermediário foi eluído com 1 ml de acetonitrila. Em um tempo de síntese de 95 minutos foram obtidos 421 MBq (23 % d.c). de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[F-18]fluor-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Síntese de ácido 4-[F-18]fluorglutâmico (5) através de desproteção de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[F-18]fluor-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

221 MBq de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[F-18]fluor-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico contidos em 0,5 ml de acetonitrila foram adicionados a 0,5 ml de HCl 6N. A mistura foi aquecida por 10 minutos com agitação a 130°C (temperatura de banho do óleo). Após resfriar à temperatu-

ra ambiente, a solução foi neutralizada através da adição de cerca de 600 µl de NaOH 4N. Foram obtidos 172 MBq (91 % d.c). de ácido 4-[F-18]fluorglutâmico (5).

Exemplo 7

Síntese de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfonilóxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A uma suspensão de 0,65 g (15 mmols) de hidreto de sódio em DMF (20 ml) foi adicionada uma solução de 2,45 g (10,0 mmols) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[hidróxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (24) em DMF (10 ml). Após 15 minutos, foi acrescentada uma solução de 5,56 g (15,0 mmols) de 1,2-etanodiol-bis-tosilato em DMF (10 ml). A seguir, a preparação foi reagida em 3 porções a 100°C em um microondas por 45 minutos. A preparação foi concentrada e adicionada com água e éster etílico de ácido acético. Após a separação de fases, a fase aquosa foi extraída com éster etílico de ácido acético. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi removido no vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/éster etílico de ácido acético). Foram obtidos 1,2 g (27 %) de éster 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[2[(tolueno-4-sulfonilóxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Análise elementar $C_{20}H_{29}NO_8S$: encontrado C: 54,20; H: 6,66; N: 3,23; calculado: C: 54,16; H: 6,59; N: 3,16.

Síntese de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfonilóxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (23)

A 0,44 g (1 mmol) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfonilóxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico em 20 ml de diclorometano foi adicionada uma solução de 1,07 g (5,0 mmols) de periodato de sódio e 0,338 g (0,15 mmol) de hidrato de cloreto de rutênio(III) em 12,5 ml de água. A mistura foi deixada à temperatura ambiente por três dias com vigorosa agitação. Em seguida, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída duas vezes com éster etílico de ácido acético (20 ml) e as fases orgânicas combinadas foram agitadas por 30 minutos com 5 ml de isopropa-

nol. Foi secado sobre sulfato de magnésio, filtrado e o solvente foi removido no vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/éster etílico de ácido acético). 0,11 g (24 %) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (23) foram obtidos como óleo incolor.

Análise elementar $C_{20}H_{27}NO_9S$: encontrado C: 52,37; H: 6,02; N: 3,11; calculado: C: 52,51; H: 5,95; N: 3,06.

Síntese de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pentanodicarboxílico (25)

100 mg (0,22 mmol) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 5-oxo-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico foram dissolvidos em 3 ml de diclorometano. Foram acrescentados 1 ml de metanol e 6 mg (0,04 mmol) de carbonato de potássio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por três horas. Em seguida, o solvente foi removido no vácuo e o produto bruto por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, diclorometano/metanol). 97 mg (91 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pentanodicarboxílico (25) foram obtidos como óleo incolor.

Análise elementar $C_{21}H_{31}NO_{10}S$: encontrado C: 51,48; H: 6,36; N: 2,88; calculado: C: 51,52; H: 6,38; N: 2,86.

Marcação F-18 de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pentanodicarboxílico (25). Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação de [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos (1,57 GBq) foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (5 g de K2.2.2, 1 mg de K_2CO_3, MeCN (1,5 ml), água (0,5 ml)). O solvente foi removido a 120°C em uma corrente de nitrogênio com adição de acetonitrila (três vezes 1 ml).

5 mg (10,2 µmols) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etóxi]-pentanodicarboxílico (25) em 1 ml de acetonitrila foram acrescentados e a mistura resultante agitada a 100°C por 10 minutos. Depois de resfriar a cerca de 60°C, a mistura foi apli-

cada através de um cartucho Silica-Plus.

O produto intermediário foi purificado por meio de HPLC (C18, acetonitrila/água). A fração de HPLC foi diluída com água (cerca de 50 ml) e aplicada através de um cartucho C18. O produto intermediário foi eluído com 1 ml de acetonitrila. Em um tempo de síntese de 78 minutos, foram obtidos 337 MBq (35 % d.c). de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (22).

Síntese de ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (20) através da desproteção de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (22)

337 MBq de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (22) em 1 ml de acetonitrila foram adicionados a 0,5 ml de HCl 4N. A mistura foi aquecida por 10 minutos com agitação a 130°C (temperatura de banho do óleo). Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi neutralizada através da adição de cerca de 700 µl de NaOH 2N. Foram obtidos 288 MBq (98 % d.c). de ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (20).

Síntese de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

A uma suspensão de 0,65 g (15 mmols) de hidreto de sódio em DMF (20 ml) foi adicionada uma solução de 2,45 g (10,0 mmols) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-[hidróxi]-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (24) em DMF (10 ml). Após 15 minutos foi acrescentada uma solução de 1,90 g (15,0 mmols) de 1-bromo-2-fluoretano em DMF (10 ml). Em seguida, a preparação foi reagida em 3 porções a 100°C em um microondas por 45 minutos. A preparação foi concentrada e adicionada com água e éster etílico de ácido acético. Após a separação de fases, a fase aquosa foi extraída com éster etílico de ácido acético. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e o solvente foi removido no vácuo. O produto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/éster etílico de ácido acético). Foram obtidos 2,10 g (48 %) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

Análise elementar $C_{13}H_{22}FNO_5$: encontrado: C: 53,48; H: 7,70; N: 4,85; calculado: C: 53,60; H: 7,61; N: 4,81.

1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (26)

A 1,45 g (5 mmols) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico em 80 ml de diclorometano foi adicionada uma solução de 4,3 g (20,0 mmols) de periodato de sódio e 1,7 g (0,6 mmol) de hidrato de cloreto de rutênio(III) em 50 ml de água. A mistura foi deixada à temperatura ambiente por três dias com vigorosa agitação. Em seguida, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída duas vezes com éster etílico de ácido acético (25 ml) e as fases orgânicas combinadas foram agitadas com10 ml de isopropanol por 30 minutos. Foi secado sobre sulfato de sódio, filtrado e o solvente foi removido no vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, hexano/éster etílico de ácido acético). Foram obtidos 0,26 g (17 %) de 1-terc-butiléster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (26).

Análise elementar $C_{13}H_{20}FNO_6$: encontrado C: 51,18; H: 6,55; N: 3,54; calculado: C: 51,14; H: 6,60; N: 4,59.

Éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (27)

150 mg (0,49 mmol) de 1-terc-butil-éster-2-metiléster de ácido 4-(2-fluoretóxi)-5-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (26) foram dissolvidos em 5 ml de diclorometano. Foram acrescentados 2 ml de metanol e 6 mg (0,04 mmol) de carbonato de potássio. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por três horas. Em seguida, o solvente foi removido no vácuo e o produto bruto por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, diclorometano/metanol). Foram obtidos 245 mg (88 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(2-fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (27).

Análise elementar $C_{14}H_{24}FNO_7$: encontrado C: 40,06; H: 7,11; N: 4,12; calculado: C: 49,85; H: 7,17; N: 4,15.

Ácido 2-amino-4-(2-fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (28)

100 mg de éster dimetílico de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino-

4-(2-fluoretóxi)-pentanodicarboxílico (27) foram dissolvidos em 50 ml de MeOH e adicionados com 1 ml de HCl (6N) com agitação. A mistura de reação foi aquecida por 15-20 minutos ao refluxo, concentrada à secura, diluída com 50 ml de água, o cloridrato foi filtrado e cuidadosamente lavado com 3 x 5 ml de água. O aminoácido 28 foi isolado por meio de cromatografia de troca de íons através de uma coluna Dowex 50wx8 na forma H^+ (eluente: 5 % de NH_3 aq).

Exemplo 8

Síntese do éster dimetílico de ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilamino-pentanodicarboxílico (33) (de acordo com: S. Hanessian e outros, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085).

A uma solução de 1,00 g (3,63 mmols) de éster dimetílico de ácido N-boc-glutâmico (26) em THF seco (20 ml) foi acrescentado LiHMDS (7,8 ml, solução 1M em THF) a -78°C. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 45 minutos. Em seguida, uma solução de 1,10 g (5,45 mmols) de 1,3-dibromopropano em THF (10 ml) foi lentamente acrescentada em gotas a -78°C. A mistura foi agitada por 60 minutos. Foi bruscamente resfriada através da adição de solução de cloreto de amônio, aquecida à temperatura ambiente e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido no vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, éster etílico de ácido acético/hexano 10:90 até 40:60). 0,490 g (34 %) de éster dimetílico de ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilaminopentanodicarboxílico (33) foi obtido como óleo incolor.

Análise elementar C15H26BrNO6: encontrado C: 45,21; H: 6,53; N: 3,60; calculado: C: 45,46; H: 6,61; N: 3,53.

Marcação com F-18 de éster dimetílico de ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilamino-pentanodicarboxílico (33)

Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos (1,33 GBq) foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho

com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (5 g K2.2.2, 1 mg de K_2CO_3, MeCN (1,5 ml), água (0,5 ml)). O solvente foi removido a 120°C em uma corrente de nitrogênio com adição de acetonitrila (três vezes 1 ml).

Foram acrescentados 5 mg (12,6 µmol) de éster dimetílico de ácido 2-(3-bromopropil)-4-terc-butoxicarbonilamino-pentanodicarboxílico (33) em 1 ml de acetonitrila e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 10 minutos. Após resfriar a cerca de 60°C, a mistura foi aplicada através de um cartucho Silica-Plus.

O produto intermediário foi purificado por meio de HPLC (C18, acetonitrila/água). A fração de HPLC foi diluída com água (cerca de 50 ml) e aplicada através de um cartucho C18. O produto intermediário foi eluído com 1 ml de acetonitrila. Em um tempo de síntese de 90 minutos, foram obtidos 346 MBq (46 % d.c). de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluorpropil)-pentanodicarboxílico.

<u>Síntese do ácido 2-amino-4-(3-[F-18]propil)-pentanodicarboxílico (29) através da desproteção de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluorpropil)-pentanodicarboxílico (31)</u>

346 MBq de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-[F-18]fluorpropil)-pentanodicarboxílico (3) em 1 ml de acetonitrila foram adicionados a 0,5 ml de HCl 4N. A mistura foi aquecida com agitação a 130°C (temperatura de banho do óleo) por 10 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi neutralizada através da adição de cerca de 650 µl de NaOH 2N. Foram obtidos 288 MBq (96 % d.c). de ácido 2-amino-4-(3-[F-18]fluorpropil)-pentanodicarboxílico (29).

Síntese de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorpropil)-pentanodicarboxílico (36) (de acordo com: S. Hanessian e outros, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085).

A uma solução de 1,00 g (3,63 mmols) de éster dimetílico de ácido N-boc-glutâmico (26) em THF seco (20 ml), foi acrescentado LiHMDS (7,8 ml, solução 1M em THF) a -78°C. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 45 minutos. Em seguida, uma solução de 0,77 g (5,45 mmols) de 1-bromo-3-fluorpropano em THF (10 ml) foi lentamente acrescentada em

gotas a -78°C. A mistura foi agitada por 60 minutos. Foi bruscamente resfriada através da adição de solução de cloreto de amônio, aquecida à temperatura ambiente e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido no vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, éster etílico de ácido acético/hexano 10:90 até 40:60). Foram obtidos 0,318 g (29 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorpropil)-pentanodicarboxilico (36).

Análise elementar $C_{15}H_{26}FNO_6$: encontrado: C: 53,88; H: 7,87; N: 4,13; calculado: C: 53,72; H: 7,81; N: 4,18.

Ácido 2-amino-4-(2-fluorpropil)-pentanodicarboxílico (38)

200 mg de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorpropil)-pentanodicarboxílico (36) foram dissolvidos em 75 ml de MeOH e adicionados com 1,5 ml de HCl (6N) com agitação. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 15-20 minutos, concentrada à secura, diluída com 50 ml de água, o cloridrato é filtrado e cuidadosamente lavado com 3 x 10 ml de água. O aminoácido 38 foi isolado por meio de cromatografia trocadora de íons através de uma coluna Dowex 50wx8 na forma H^+ (eluente: 5 % de NH_3 aq).

Exemplo 9

Síntese do éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-butil]-pentanodicarboxílico (34) (de acordo com: S. Hanessian, e outros *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085).

A uma solução de 1,00 g (3,63 mmols) de éster dimetílico de ácido N-boc-glutâmico (35) em THF seco (20 ml), foi acrescentado LiHMDS (7,8 ml, solução 1M em THF) a -78°C. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 45 minutos. Em seguida, uma solução de 2,17 g (5,45 mmols) de 1,4-butanodiol-ditosilato em THF (10 ml) foi lentamente acrescentada em gotas a -78°C. A mistura foi agitada por 60 minutos. Foi bruscamente resfriada através da adição de solução de cloreto de amônio, aquecida à temperatura ambiente e extraída com diclorometano. As fases orgânicas combina-

das foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido no vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, éster etílico de ácido acético/hexano 10:90 até 20:80). Foram obtidos 0,418 g (23 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-butil]-pentan-dicarboxilico (34).

Análise elementar $C_{23}H_{35}NO_9S$: encontrado: 54,9; H: 7,1; N: 2,7; calculado: C: 55,07; H: 7,03; N: 2,79.

Marcação de F-18 de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-butil]-pentanodicarboxílico (34)

Fluoreto de [F-18] foi preparado em um ciclotron através da reação de [O-18](p,n)[F-18]. A solução de isótopos (3,08 GBq) foi colocada em um cartucho QMA Sep-Pack Light. O fluoreto de [F-18] foi eluído do cartucho com uma solução de Kryptofix 2.2.2/K_2CO_3 (5 g de K2.2.2, 1 mg de K_2CO_3, MeCN (1,5 ml), água (0,5 ml)). O solvente foi removido a 120°C em uma corrente de nitrogênio com adição de acetonitrila (três vezes 1 ml).

Foram acrescentados 5 mg (10,0 µmols) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(tolueno-4-sulfonilóxi)-butil]-pentanodicarboxílico (34) em 1 ml de acetonitrila e a mistura resultante foi agitada a 100°C por 10 minutos. Após resfriar a cerca de 60°C, a mistura foi aplicada através de um cartucho de Silica-Plus.

O produto intermediário foi purificado por meio de HPLC (C18, acetonitrila/água). A fração de HPLC foi diluída com água (cerca de 50 ml) e aplicada através de um cartucho C18. O produto intermediário foi eluído com 1 ml de acetonitrila. Em um tempo de síntese de 92 minutos, foram obtidos 812 MBq (48 % d.c). de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorbutil)-pentanodicarboxílico (32).

Síntese do ácido 2-amino-4-(4-fluorbutil)-pentanodicarboxílico (30) através da desproteção do éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorbutil)-pentanodicarboxílico (32)

812 MBq de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-[F-18]fluorbutil)-pentanodicarboxílico (32) em 1 ml de acetonitrila

foram adicionados a 0,5 ml de HCl 4N. A mistura foi aquecida por 10 minutos com agitação a 130°C (temperatura de banho do óleo). Após resfriar à temperatura ambiente, a solução foi neutralizada através da adição de cerca de 700 µl de NaOH 2N. Foram obtidos 691 MBq (97 % d.c). de ácido 2-amino-4-(4-fluorbutil)pentanodicarboxílico (30).

Síntese de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorbutil)-pentanodicarboxílico (37) (de acordo com: S. Hanessian e outros, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 5070-5085).

A uma solução de 1,00 g (3,63 mmols) de éster dimetílico de ácido N-boc-glutâmico (26) em THF seco (20 ml) foi adicionado LiHMDS (7,8 ml, solução 1M em THF) a -78°C. A mistura resultante foi agitada a -78°C por 45 minutos. Em seguida, uma solução de 0,84 g (5,45 mmols) de 1-bromo-3-fluorpropano em THF (10 ml) foi lentamente adicionada em gotas a -78°C. A mistura foi agitada por 60 minutos. Foi bruscamente resfriado através da adição de cloreto de amônio, aquecido à temperatura ambiente e extraído com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada e secadas sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido no vácuo e o produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica-gel, éster etílico de ácido acético/hexano 10:90 até 40:60). Foi obtido 0,596 g (47 %) de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorbutil)-pentanodicarboxílico (37).

Análise elementar $C_{16}H_{28}FNO_6$: encontrado C: 54,94; H: 8,01; N: 4,04; calculado: C: 55,00; H: 8,08; N: 4,01.

<u>Ácido 2-amino-4-(2-fluorpropil)-pentanodicarboxílico (39)</u>

300 mg de éster dimetílico de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-4-(3-fluorbutil)-pentanodicarboxílico (37) foram dissolvidos em 100 ml de MeOH e adicionados a 5 ml de HCl (6N) com agitação. A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 15-20 minutos, concentrada à secura, diluída com 100 ml de água, o cloridrato foi filtrado e cuidadosamente lavado com 3 x 25 ml de água. O aminoácido 38 foi isolado por meio de cromatografia trocadora de íons através de uma coluna Dowex 50wx8 na forma H^+ (eluente: 5 % de NH_3 aq).

Exemplo 10

Caracterização biológica:

Para a avaliação da absorção da célula do tumor do ácido [^{18}F]glutâmico, experimentos de absorção de célula são efetuados em seres humanos A549 (carcinoma bronquial de células não pequenas) e células HT29 (carcinoma de cólon). A absorção da célula de tumor dos derivados de ácido glutâmico foi comparada em relação ao [^{18}F]FDG (padrão dourado para pesquisas oncológicas de PET). Os resultados são mostrados na figura 1.

Figura 2: Comparação da absorção da célula de tumor dependente de tempo de ácido [^{18}F]-4-glutâmico [20 – 35 µM] (à esquerda) e [F-18]FDG [2 µM] (à direita) em células A549. As células foram incubadas com 250 kBq/ cavidade. Para experimentos de deslocamento, utilizou-se ácido L-glutâmico (1 mM), respectivamente, glicose (5 mM) (valor médio $\pm$ desvio padrão, n = 3).

A absorção surpreendentemente elevada de ácido [^{18}F]-4-glutâmico em células de tumor A549 e HT29 mostram, que esses derivados de ácido glutâmico fluorados deveriam oferecer um potencial para a demonstração do tumor no sentido da invenção.

Resultados de absorção análogos foram obtidos para [^{18}F]-4-glutamina, ácido 2-amino-4-(2-[F-18]fluoretóxi)-pentanodicarboxílico e ácido 2-amino-4-(3-[F-18]fluorpropil)-pentanodicarboxílico.

Para a avaliação do enriquecimento do tumor e a distribuição de tecido em cobaias, o ácido [^{18}F]-4-glutâmico foi testado em um modelo de teratocarcinoma F9 murino em camundongos nus NMRI e um modelo de melamina B16F1 murino em camundongos C57Bl6. Para isso, 1 x 10^6 células (F9), respectivamente, 5 x 10^5 células (B16F1) foram suspensas em 100 µl de solução de cloreto de sódio fisiológica tamponada com fosfato e inoculadas por via subcutânea no flanco traseiro, direito da espécie de cobaia correspondente (NMRI para F9 e C57-BL6 para B16F1) (Berndorff e outros Clin. Cancer Res. 2005, 11, 2005). Depois de 14 dias (F9), respectivamente, 10 dias (B16), os tumores alcançaram um tamanho de cerca de 80 – 100 mm^2. O ácido [^{18}F]-4-glutâmico (370 kBq, em 100 µl de solução de cloreto de sódio

fisiológica) foi aplicado por via intravenosa na veia da cauda. Após 15, 60 e 120 minutos em cada caso, os animais foram sacrificados, o tecido do órgão e tumor removidos, pesados e medidos para teor radioativo. Os dados correspondentes estão reunidos nas tabelas 1 – 4.

As distribuições do tecido de ácido [^{18}F]-4-glutâmico foram comparadas nos mesmos modelos de tumores com aquelas de ácido glutâmico marcado com C-14, sendo que 111 kBq de ácido [^{14}C]5-glutâmico foi administrado por via intravenosa e os animais foram sacrificados após 30, 60 e 240 minutos (F9), bem como após 15, 60 e 120 minutos (B16F1) e analisados (tabelas 5-8).

Em comparação com esses resultados, o ácido glutâmico marcado com C-14 foi examinado nos dois modelos de tumor. Os resultados das distribuições de órgãos correspondentes são mostrados na tabela 5 – 9.

Surpreendentemente, o ácido [^{18}F]-4-glutâmico após injeção intravenosa (15 min). mostra um enriquecimento máximo do tumor de 2,90 % ID/g (teratocarcinoma F9), respectivamente, 3,55 % ID/g (melanoma B16) enquanto o enriquecimento máximo do tumor no momento prematuro similar (30 min) para o substrato natural ácido [^{14}C]5-glutâmico perfaz somente 0,81 % de ID/g no teratocarcinoma F9 e no mesmo momento, 1,23 no melamina B16F1.

Também uma hora após a aplicação intravenosa, os valores com 1,75 % de ID/g no teratocarcinoma F9, respectivamente 2, 14 % de ID/g no melanoma B16F1 são nitidamente maiores do que para o ácido [^{14}C]5-glutâmico com apenas 0,98 % de ID/g (teratocarcinoma F9), respectivamente, 1,03 % de ID/g (melanoma B16F1).

O maior enriquecimento do tumor do composto fluorado ligado com uma rápida excreção do tecido/órgãos fisiológico, vital, leva a uma proporção de tumor/fundamento nitidamente melhor do ácido [^{18}F4-glutâmico em relação ao ácido [^{14}C]5-glutâmico. O quociente de tumor/sangue no modelo de melanoma B16F1 para o composto fluorado encontra-se em 5,3 (1 h p.i). e 7,9 (2 h p.i). e com isso, é maior em torno do fator 2, respectivamente, 3,5 maior do que para o ácido [^{14}C]5-glutâmico.

O quociente tumor/fígado, um parâmetro importante para a avaliação da aptidão de um marcador PET, para o composto fluorado no modelo de melanoma B16F1 é 3,6 (1 h p.i). e 4,4 (2 h p.i). e com isso, é maior em torno do fator 4,6, respectivamente, 5,5 maior do que para o ácido [^{14}C]5-glutâmico.

O ácido [^{18}F]4-glutâmico tem propriedades farmacocinéticas nitidamente melhores comparadas com o substrato natural substituído com o C-14 ácido [^{14}C]5-glutâmico.

Na figura 1, o enriquecimento do tumor e a absorção são mostrados em órgãos relevantes selecionados após 1 hora (a), respectivamente, 2 horas (b).

A figura 3 mostra a distribuição após 1 hora.

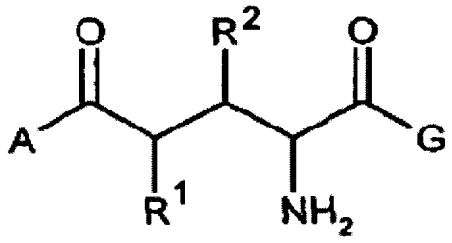
A figura 4 mostra a distribuição após 2 horas.

A figura 5 mostra os quocientes de tecidos resultantes inclusive tecido de tumor/músculo após 1 hora.

A figura 6 mostra os quocientes de tecidos resultantes inclusive tecido de tumor/músculo após 2 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula geral I



(I)

na qual

A representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado e não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado e não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada e não-ramificada,

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-L,

h) O-L ou

i) O-Z,

G representa

a) hidroxila,

b) O-Z

b) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

c) O-C_2-C_5 alquenila, ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F,

c) ^{18}F-C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) ^{18}F-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) ^{18}F-hidróxi-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

f) ^{18}F-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada ou

g) ^{18}F-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

h) hidroxila

i) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada ou

j) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer isótopo ^{18}F,

L representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada e

Z representa um equivalente de cátion de metal,

em que

n é 0, 1, 2 ou 3 e

diastereômeros e enantiômeros.

2. Compostos de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que A representa OH, metóxi ou NH_2.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A representa OH.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A representa NH_2.

5. Compostos de acordo com a reivindicação 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 é selecionado do grupo hidrogênio, ^{18}F, ^{18}F-metóxi, ^{18}F-etóxi, ^{18}F-propóxi, ^{18}F-metila, ^{18}F-etila e ^{18}F-propila com a condição, de que um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte é em cada caso hidrogênio.

6. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracteri-

zado pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo hidroxila, CH_3, C_2H_5, e C_3H_7 e R^2 representa ^{18}F.

7. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado do grupo hidroxila, CH_3, C_2H_5, e C_3H_7 e R^1 representa ^{18}F.

8. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^1 representa ^{18}F e R^2 representa hidrogênio.

9. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^2 representa ^{18}F e R^1 representa hidrogênio.

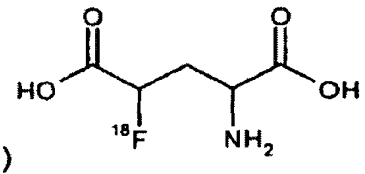
10. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que G é selecionado do grupo OH, metóxi ou etóxi.

11. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo Mg^{2+}, Ca^{2+}, Na^+ e K^+.

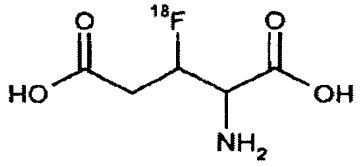
12. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que Z é Ni^{2+}.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1 selecionado do grupo de compostos com a fórmula:

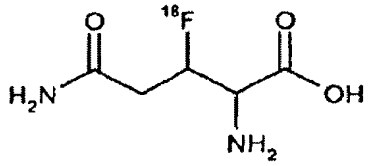
a)



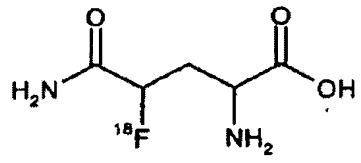
b)



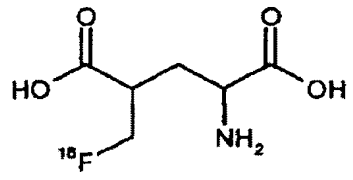
c)



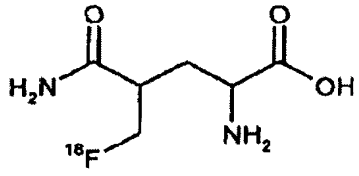
d)



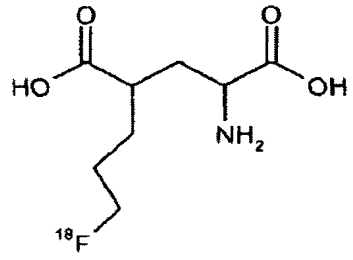
e)



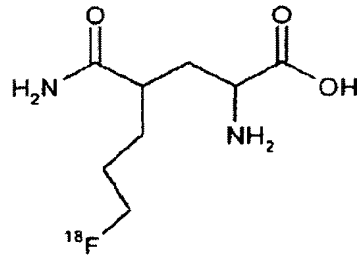
f)



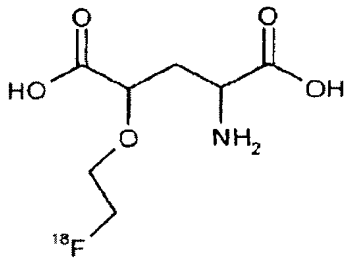
g)

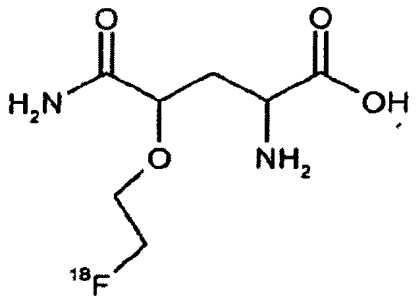


h)

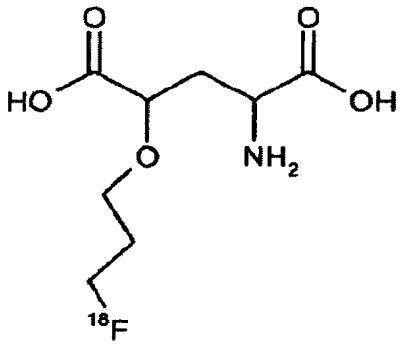


i)

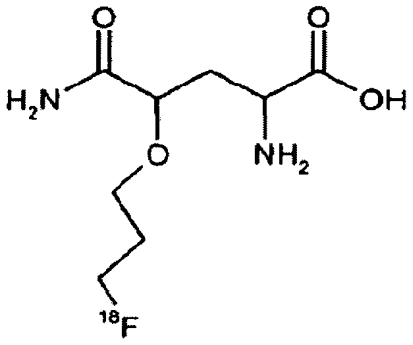




j)

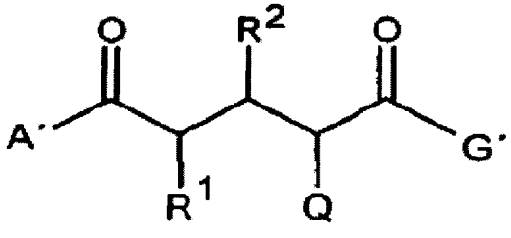


k)



l)

14. Compostos da fórmula geral (II):



(II)

na qual

A' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U,

h) N(H)-L' ou

i) O-L',

G' representa

a) hidroxila,

b) O-Z',

c) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

e) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

f) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

R^1 e R^2 representam

a) hidrogênio,

b) ^{18}F,

c) ^{18}F C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) ^{18}F-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) ^{18}F-hidróxi-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

f) ^{18}F-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada ou

g) ^{18}F-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

h) hidroxila,

i) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada ou

j) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer isótopo ^{18}F.

Q representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

e) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

f) N(H)-1,1-dimetilpropinila,

g) N(H)-1-metil-1-feniletoxicarbonila,

h) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonila,

i) N(H)-ciclobutilcarbonila,

j) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila,

k) N(H)-vinilcarbonila,

l) N(H)-allilcarbonila,

m) N(H)-adamantilcarbonila,

n) N(H)-difenilmetilcarbonila,

o) N(H)-cinamilcarbonila,

p) N(H)-formila,

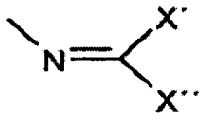
q) N(H)-benzoila,

r) N(H)-tritila,

s) N(H)-p-metoxifenildifenilmetila,

t) N(H)-di(p-metoxifenil)fenilmetila,

u)



ou

v) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquila)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila,

d) metoxicarbonila,

e) propoxicarbonila, ou

f) etoxicarbonila,

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila e

Z' representa um equivalente de cátion de metal,

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e

diastereômeros e enantiômeros.

15. Compostos de acordo com a reivindicação 14, caracterizados pelo fato de que A' representa OH, C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado, -NH-terc-butoxicarbonila ou NH_2.

16. Compostos de acordo com a reivindicação 14 ou 15, caracterizados pelo fato de que A' representa etóxi.

17. Compostos de acordo com a reivindicação 14 a 16, caracterizados pelo fato de que A' representa NH_2.

18. Compostos de acordo com as reivindicações 14 a 17, caracterizados pelo fato de que R^1 e R^2 são selecionados do grupo hidrogênio, ^{18}F, ^{18}F-metóxi, ^{18}F-etóxi, ^{18}F-propóxi, ^{18}F-metila, ^{18}F-etila e ^{18}F-propila com a condição, de que um dos substituintes R^1 ou R^2 contenha exatamente um isótopo ^{18}F e o outro substituinte seja em cada caso hidrogênio.

19. Compostos de acordo com as reivindicações 14 a 17, caracterizados pelo fato de que R^1 é selecionado do grupo hidroxila, CH_3, C_2H_5 e C_3H_7 e R^2 representa ^{18}F.

20. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 17, caracterizado pelo fato de que R^2 é selecionado do grupo hidroxila, CH_3, C_2H_5 e

C_3H_7 e R^1 representa ^{18}F.

21. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 17, caracterizado pelo fato de que R^1 representa ^{18}F e R^2 representa hidrogênio.

22. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 17, caracterizado pelo fato de que R^2 representa ^{18}F e R^1 representa hidrogênio.

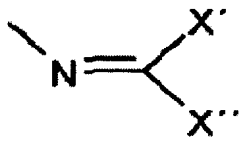
23. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 22, caracterizado pelo fato de que G' é selecionado do grupo OH, etóxi, metóxi e OZ'.

24. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 23, caracterizado pelo fato de que G' representa etóxi.

25. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 24, caracterizado pelo fato de que Z' é selecionado do grupo Na^+, K^+, Ca^{2+} e Mg^{2+}.

26. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 24, caracterizado pelo fato de que Z' representa Ni^{2+}.

27. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 26, caracterizado pelo fato de que Q é selecionado do grupo N(H)-terc-butoxicarbonila, N(H)-benziloxicarbonila e



na qual

X e X' independentes um do outro, representam

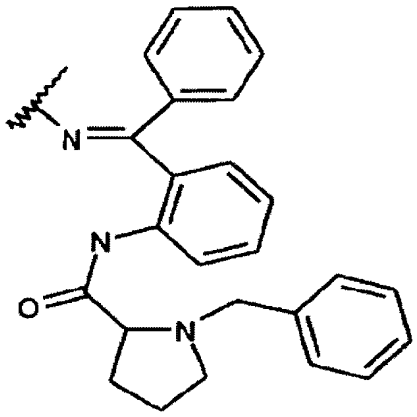
a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

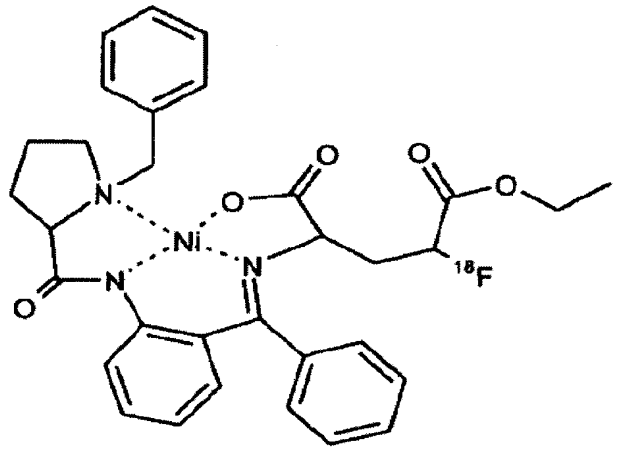
c) aralquila.

28. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 27, caracterizado pelo fato de que Q representa N(H)-terc-butoxicarbonila.

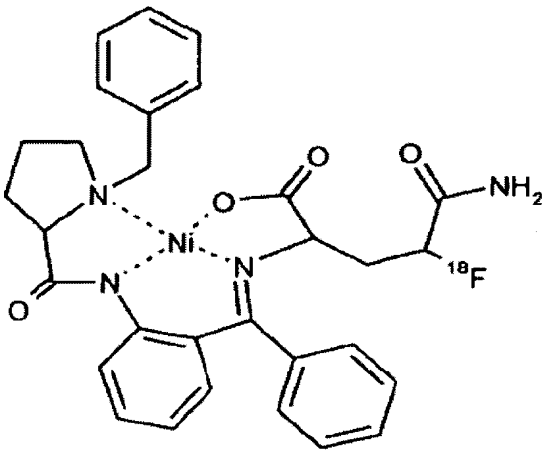
29. Composto de acordo com as reivindicações 14 a 27, caracterizado pelo fato de que Q representa



30. Composto de acordo com a reivindicação 14 selecionado do grupo de compostos com a fórmula:



a)



b)

31. Processo para a preparação de compostos da fórmula geral (I) como definidos nas reivindicações 1 a 13, em que

- um composto precursor do composto segundo a fórmula (I) como definido nas reivindicações 14 a 30, e fluoreto F-18 é reagido.

32. Processo para a preparação de compostos da fórmula geral (II) como definido nas reivindicações 14 a 30, em que

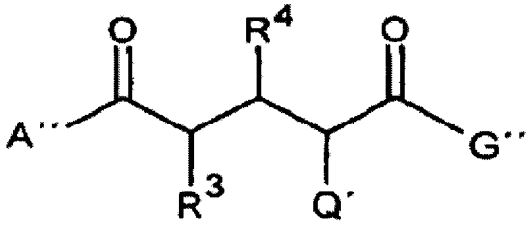
- um composto precursor do composto segundo a fórmula (III) de acordo com a reivindicação 36 e fluoreto de F-18 é reagido.

33. Compostos de acordo com as reivindicações 1 a 30, para a utilização como medicamento.

34. Compostos de acordo com as reivindicações 1 a 30, para a utilização no diagnóstico de doenças tumorais.

35. Utilização de compostos como definido nas reivindicações 1 a 30, para a produção de um medicamento para o diagnóstico de doenças tumorais.

36. Compostos da fórmula (III)



(III)

na qual

A'' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U',

h) N(H)-L'' ou

i) O-L'',

G'' representa

a) hidroxila,

b) O-Z'',

c) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

e) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada,

f) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada ou

g) trifenilmetóxi,

R^3 e R^4 representam

a) hidrogênio

j) E-C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

k) E-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

l) E-hidróxi-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

m) E-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

n) E-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

o) hidroxila,

p) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada ou

q) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

com a condição de que exatamente um dos substituintes R^3 ou R^4 contenha um E e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer E,

E representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila

h) N(H)-1,1-dimetilpropinila

i) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila

j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila

k) N(H)-ciclobutilcarbonila

l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila

m) N(H)-vinilcarbonila

n) N(H)-alilcarbonila

o) N(H)-adamantilcarbonila

p) N(H)-difenilmetilcarbonila

q) N(H)-cinamilcarbonila

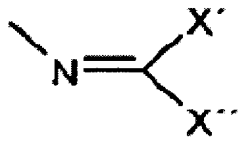
r) N(H)-formila

s) N(H)-benzoila

t) N(H)-tritila

u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetila

v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetila ou

w) 

ou

x) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L'' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U' representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila ou

d) etoxicarbonila,

X' e X'' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila ou

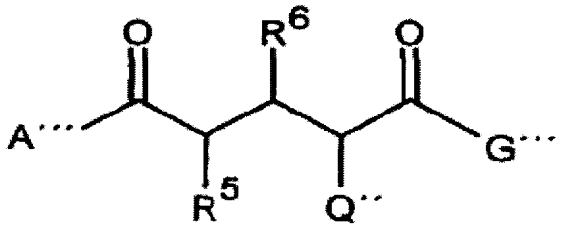
d) heteroarila e

Z'' representa um equivalente de íon de cátion de metal,

em que n é 0, 1 ou 2 e

diastereômeros e enantiômeros.

37. Utilização de compostos da fórmula (IV) para a preparação de compostos da fórmula (I) ou (II):



(IV)

na qual

A''' representa

a) hidroxila,

b) C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

c) hidróxi C_1-C_5 alcóxi ramificado ou não-ramificado,

d) O-C_1-C_5-alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada

e) N(C_1-C_5 alquila)$_2$,

f) NH_2,

g) N(H)-U'',

h) N(H)-L''' ou

i) O-L'''.

G''' representa

a) hidroxila,

b) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

c) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_1-C_5-alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

f) trifenilmetóxi,

R^5 e R^6 representam

e) hidrogênio ou

f) E',

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^5 ou R^6 contenha E' e o outro substituinte em cada caso contenha hidrogênio,

E' representa

E' representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q'' representa

a) N(H)-terc-butoxicarbonila,

b) N(H)-aliloxicarbonila,

c) N(H)-benziloxicarbonila,

d) N(H)-etoxicarbonila,

e) N(H)-metoxicarbonila,

f) N(H)-propoxicarbonila,

g) N(H)-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

h) N(H)-1,1-dimetilpropinila,

i) N(H)-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila,

j) N(H)-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila,

k) N(H)-ciclobutilcarbonila,

l) N(H)-1-metilciclobutilcarbonila,

m) N(H)-vinilcarbonila,

n) N(H)-alilcarbonila,

o) N(H)-adamantilcarbonila,

p) N(H)-difenilmetilcarbonila,

q) N(H)-cinamilcarbonila,

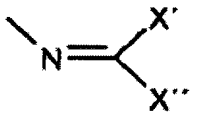
r) N(H)-formila,

s) N(H)-benzoila,

t) N(H)-tritila,

u) N(H)-p-metoxifenil-difenilmetila,

v) N(H)-di-(p-metoxifenil)-fenilmetila ou

w)  , ou

x) N-(terc-butoxicarbonila)$_2$,

L''' representa

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

b) C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

c) C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

d) C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

U'' representa

a) terc-butoxicarbonila,

b) aliloxicarbonila,

c) benziloxicarbonila ou

d) etoxicarbonila,

X'' e X''' independentes um do outro, representam

a) C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

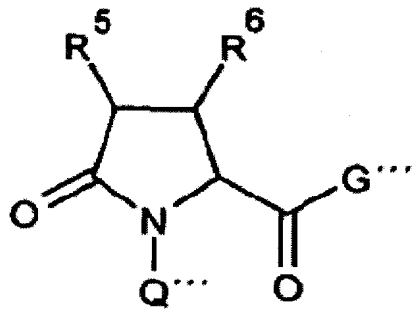
b) arila substituída ou não-substituída,

c) aralquila ou

d) heteroarila,

em que n é 0, 1 ou 2 e diastereômeros e enantiômeros.

38. Utilização de compostos da fórmula (V) para a preparação de compostos da fórmula (I) ou (II):



(V)

na qual

G''' representa

a) hidroxila,

b) O-C_1-C_5 alquila ramificada ou não-ramificada,

c) O-C_2-C_5 alquenila ramificada ou não-ramificada,

d) O-C_1-C_5 alquil-(O-C_1-C_4 alquil)$_n$-O-C_1-C_4 alquila ramificada ou não-ramificada ou

e) O-C_2-C_5 alquinila ramificada ou não-ramificada,

f) trifenilmetóxi,

R^5 e R^6 representam

g) hidrogênio ou

h) E',

com a condição, de que exatamente um dos substituintes R^5 ou R^6 contenha um E' e o outro substituinte em cada caso não contenha qualquer E,

E' representa

a) cloro,

b) bromo,

c) mesilóxi,

d) trifluormesilóxi,

e) nonafluorbutilóxi ou

f) tosilóxi,

Q''' representa

a) N-terc-butoxicarbonila,

b) N-aliloxicarbonila,

c) N-benziloxicarbonila,

d) N-etoxicarbonila,

e) N-metoxicarbonila,

f) N-propoxicarbonila,

g) N-2,2,2-tricloroetoxicarbonila,

h) hidrogênio,

i) N-1-metil-1-fenil-etoxicarbonila,

j) N-1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxicarbonila,

k) N-ciclobutilcarbonila,

l) N-1-metilciclobutilcarbonila,

m) N-vinilcarbonila,

n) N-alilcarbonila,

o) N-adamantilcarbonila,

p) N-difenilmetilcarbonila,

q) N-cinamilcarbonila,

r) N-formila ou

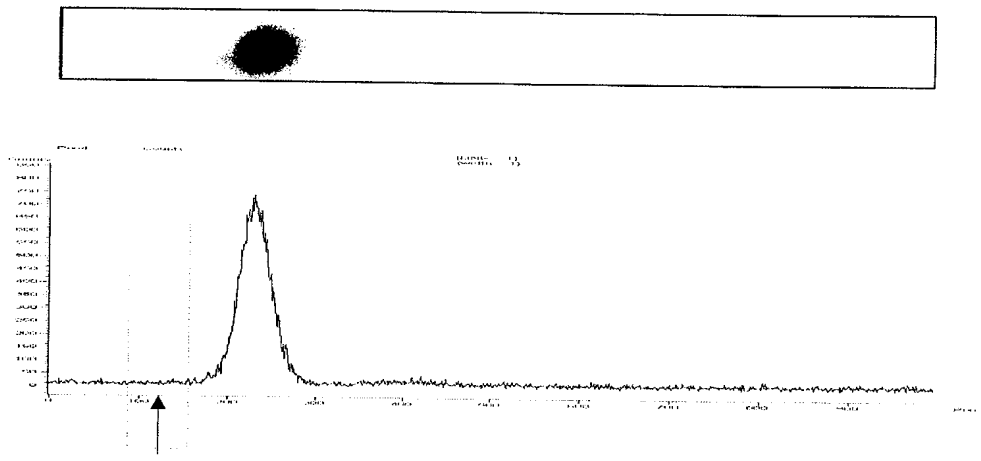
s) N-benzoila,

em que n é 0, 1, 2 ou 3 e todos os possíveis diastereômeros e enantiômeros.

39. Compostos de acordo com as reivindicações 1 a 30, caracterizados pelo fato de que os compostos são adequados para o diagnóstico PET em uma faixa de dosagem de 37 – 600 MBq.

40. Compostos de acordo com a reivindicação 39, caracterizados pelo fato de que os compostos são particularmente adequados em uma faixa de dosagem de 150 MBq – 370 MBq.

FIG. 1



Fluoretos de F-18

FIG. 2

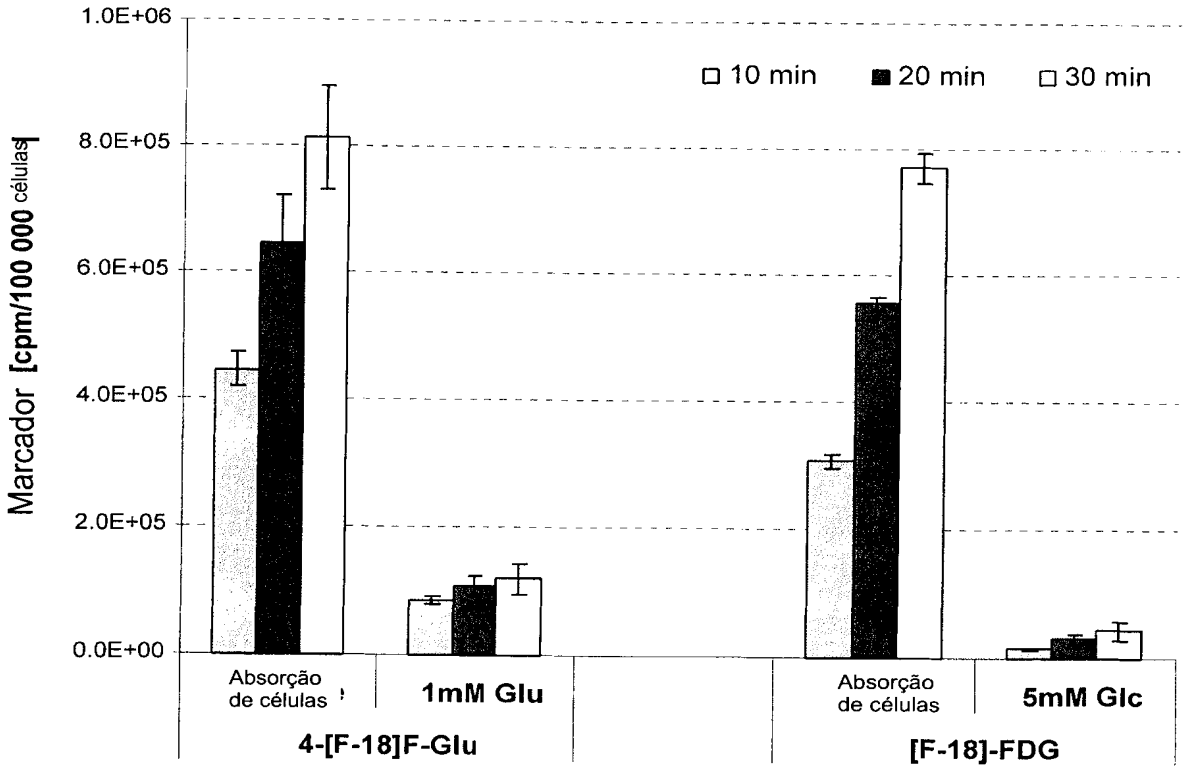

1.0E+06
8.0E+05
6.0E+05
4.0E+05
2.0E+05
0.0E+00
Marcador [cpm/100 000 células]
10 min
20 min
30 min
Absorção de células
1mM Glu
4-[F-18]F-Glu
Absorção de células
5mM Glc
[F-18]-FDG

FIG. 3

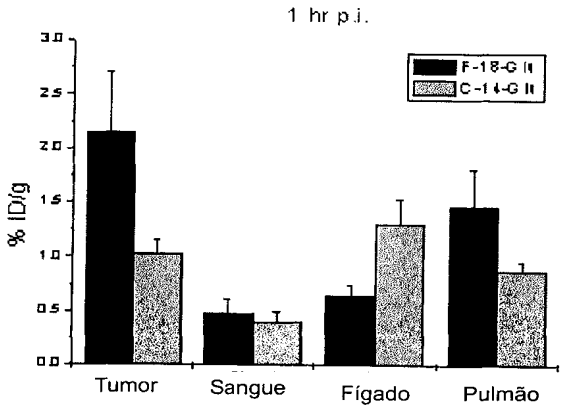

1 hr p.i.
F-18-G II
C-14-G II
% ID/g
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Tumor
Sangue
Fígado
Pulmão

FIG. 4

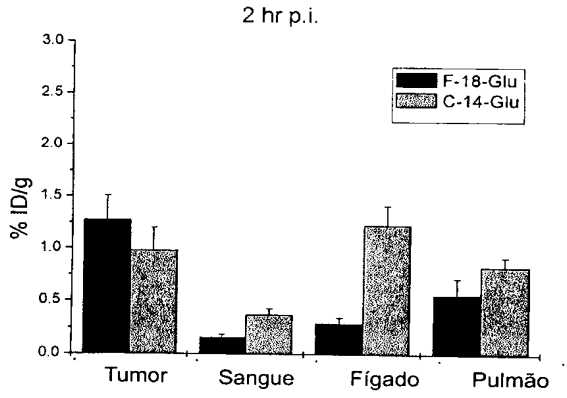

2 hr p.i.
F-18-Glu
C-14-Glu
% ID/g
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Tumor
Sangue
Fígado
Pulmão

FIG. 5

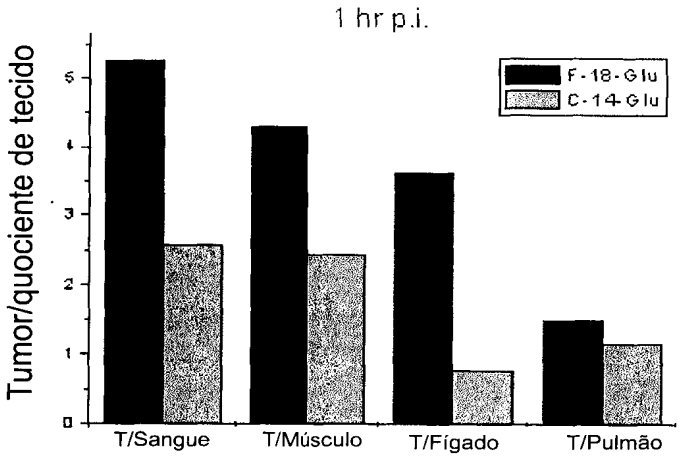

1 hr p.i.
F-18-Glu
C-14-Glu
Tumor/quociente de tecido
0
1
2
3
4
5
T/Sangue
T/Músculo
T/Fígado
T/Pulmão

FIG. 6

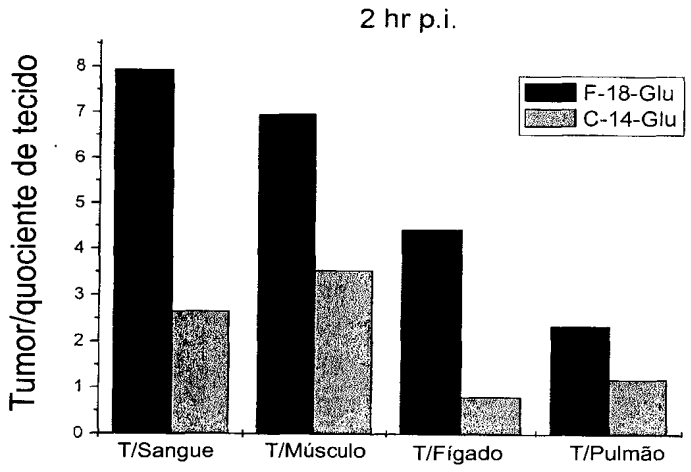

2 hr p.i.
Tumor/quociente de tecido
0
1
2
3
4
5
6
7
8
F-18-Glu
C-14-Glu
T/Sangue
T/Músculo
T/Fígado
T/Pulmão

Tabela 1: Absorção de tecido (% dose injetada por g de tecido) de ácido [^{18}-f]4-glutâmico no teratocarcinoma embrionário, murino F9 em camundongos nus NMRI após aplicação intravenosa única

momento	0,25 h		1,0 h		2,0 h	
% dose		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**2,56**	0,64	**0,54**	0,04	**0,16**	0,09
fígado	**3,37**	0,84	**0,50**	0,02	**0,20**	0,03
rim	**7,24**	1,33	**1,30**	0,17	**0,37**	0,12
pulmão	**5,08**	1,19	**1,32**	0,24	**0,48**	0,10
coração	**2,86**	0,67	**0,64**	0,08	**0,21**	0,04
cérebro	**0,52**	0,15	**0,43**	0,11	**0,27**	0,03
gordura	**0,85**	0,83	**0,26**	0,08	**0,09**	0,03
músculo	**1,72**	0,10	**0,70**	0,03	**0,42**	0,50
tumor	**2,90**	**0,86**	**1,75**	**0,21**	**1,87**	**0,38**
pele	**2,28**	0,38	**0,53**	0,09	**0,21**	0,09
sangue	**2,51**	0,43	**0,51**	0,04	**0,21**	0,08
estômago	**2,56**	0,62	**1,26**	1,29	**0,33**	0,16
ovário	**1,34**	0,45	**0,41**	0,16	**0,12**	0,05
útero	**2,54**	0,48	**0,72**	0,19	**0,32**	0,18
intestino	**2,28**	0,31	**1,83**	0,24	**1,21**	0,16

Tabela 2: Tumor / quociente de tecido de ácido [^{18}F]4-glutâmico no teratocarcinoma embrionário, murino F9 em camundongos nus NMRI após aplicação intravenosa única

quociente tumor/tecido.		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**1,12**	0,13	**3,22**	0,16	**18**	17,77
fígado	**0,86**	0,18	**3,48**	0,29	**9,23**	1,32
rim	**0,4**	0,07	**1,38**	0,35	**5,22**	0,53
pulmão	**0,57**	0,04	**1,34**	0,15	**4,09**	1,41
coração	**1,01**	0,15	**2,73**	0,24	**9,22**	1,9
cérebro	**5,6**	0,93	**4,2**	0,59	**7,06**	1,96
gordura	**5,85**	5	**7,37**	2,87	**23,67**	9,1
músculo	**1,67**	0,42	**2,51**	0,32	**9,5**	5,61
pele	**1,25**	0,23	**3,4**	0,95	**9,4**	1,74
sangue	**1,14**	0,18	**3,46**	0,36	**9,06**	1,19
estômago	**1,12**	0,09	**2,45**	1,56	**6,85**	3,86
intestino	**1,26**	0,27	**0,97**	0,18	**1,54**	0,11
ovário	**2,43**	1,22	**5,05**	2,93	**17,74**	7,63
útero	**1,18**	0,45	**2,59**	0,92	**6,96**	3,18

Tabela 3: Absorção de tecido (% de dose injetada por g de tecido) de ácido [^{18}F]4-glutâmico no melanoma B16 singênico, murino em camundongos C57BL6 após aplicação intravenosa única

momento	0,25 h		1,0 h		2,0 h	
% dose/g		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**4,07**	0,54	**0,81**	0,12	**0,31**	0,04
fígado	**3,81**	0,06	**0,64**	0,10	**0,29**	0,06
rim	**11,35**	0,66	**2,25**	0,97	**0,57**	0,13
pulmão	**11,10**	0,60	**1,47**	0,34	**0,56**	0,15
coração	**3,36**	0,09	**0,71**	0,20	**0,28**	0,10
cérebro	**0,73**	0,03	**0,49**	0,16	**0,36**	0,08
gordura	**0,92**	0,16	**0,18**	0,05	**0,16**	0,06
músculo	**2,19**	0,75	**0,53**	0,13	**0,24**	0,16
tumor	**3,55**	0,17	**2,14**	0,57	**1,27**	0,24
pele	**2,43**	0,36	**0,48**	0,14	**0,22**	0,06
sangue	**2,93**	0,15	**0,48**	0,13	**0,16**	0,03
estômago	**3,41**	0,28	**0,59**	0,20	**0,30**	0,05
ovário	**3,57**	0,79	**0,58**	0,17	**0,45**	0,19
útero	**7,17**	3,27	**0,69**	0,20	**0,76**	0,56
intestino	**3,00**	0,32	**1,28**	0,25	**1,46**	0,09

Tabela 4: Quociente de tumor / tecido de ácido [^{18}F]4-glutâmico em melanoma B16 singênico, murino em camundongos C57BL6 após aplicação intravenosa única

quociente tumor/ tecido		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**0,89**	0,14	**2,81**	0,30	**4,03**	0,39
fígado	**0,93**	0,05	**3,63**	0,57	**4,42**	0,31
rim	**0,31**	0,03	**1,25**	0,13	**2,22**	0,22
pulmão	**0,32**	0,01	**1,51**	0,1	**2,34**	0,49
coração	**1,06**	0,08	**3,54**	0,53	**5,06**	2,1
cérebro	**4,89**	0,34	**4,7**	1,04	**3,55**	0,34
gordura	**3,95**	0,81	**14,16**	1,1	**8,85**	3,19
músculo	**1,72**	0,44	**4,3**	2,47	**6,95**	3,5
pele	**1,49**	0,25	**5,43**	1,53	**5,94**	0,54
sangue	**1,21**	0,12	**5,25**	1,12	**7,93**	0,96
estômago	**1,05**	0,12	**4,02**	0,96	**4,24**	0,63
intestino	**1,19**	0,15	**1,56**	0,08	**0,87**	0,13
ovário	**1,03**	0,27	**4,38**	0,85	**3,02**	0,79
útero	**0,56**	0,23	**3,84**	1,76	**2,59**	2,06

Tabela 5: Absorção de tecido (% de dose injetada por g de tecido) de ácido [^{14}C]5-glutâmico no teratocarcinoma embrionário, murino F9 em camundongos nus NMRI após aplicação intravenosa única

momento	0,5 h		1,0 h		4,0 h	
% dose/g		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**0,78**	0,12	**0,55**	0,06	**0,52**	0,03
fígado	**1,10**	0,37	**0,75**	0,10	**0,59**	0,10
rim	**0,95**	0,05	**0,56**	0,03	**0,36**	0,04
pulmão	**1,51**	0,11	**0,83**	0,09	**0,59**	0,04
coração	**0,87**	0,08	**0,49**	0,09	**0,18**	0,01
cérebro	**0,11**	0,01	**0,08**	0,01	**0,05**	0,01
gordura	**0,08**	0,02	**0,04**	0,01	**0,06**	0,04
músculo	**0,40**	0,14	**0,29**	0,05	**0,19**	0,05
tumor	**0,81**	0,32	**0,98**	0,34	**0,64**	0,08
pele	**0,77**	0,24	**0,55**	0,08	**0,41**	0,13
sangue	**0,31**	0,03	**0,28**	0,02	**0,19**	0,04
estômago	**1,54**	0,31	**1,16**	0,33	**0,80**	0,16
ovário	**0,93**	0,18	**0,72**	0,24	**0,46**	0,10
útero	**0,75**	0,25	**0,51**	0,14	**0,43**	0,19
intestino	**0,81**	0,32	**0,93**	0,31	**0,68**	0,14

Tabela 6: Quociente de tumor/tecido de ácido [^{14}C]5-glutâmico no teratocarcinoma embrionário, murino F9 em camundongos nus NMRI após aplicação intravenosa única

quociente de tumor/tecido			
baço	1,08	1,76	1,23
fígado	0,74	1,31	1,09
rim	0,85	1,74	1,81
pulmão	0,53	1,17	1,10
coração	0,92	1,99	3,53
cérebro	7,12	12,39	13,64
gordura	10,13	24,01	10,02
músculo	2,00	3,33	3,36
pele	1,04	1,77	1,58
sangue	2,59	3,53	3,45
estômago	0,52	0,84	0,80
intestino	0,99	1,05	0,94
ovário	0,86	1,35	1,40
útero	1,08	1,93	1,50

Tabela 7: Absorção de tecido (% de dose injetada por g de tecido) de ácido [^{14}C]5-glutâmico no melanoma B16 singênico, murino em camundongos C57BL6 após aplicação intravenosa única

momento	0,25 h		1,0 h		2,0 h	
% de dose/g		S.D.		S.D.		S.D.
baço	**1,91**	0,33	**1,16**	0,39	**0,72**	0,15
fígado	**2,34**	0,40	**1,30**	0,23	**1,23**	0,19
rim	**2,97**	0,54	**0,99**	0,16	**0,92**	0,04
pulmão	**3,74**	0,99	**0,87**	0,09	**0,83**	0,09
coração	**3,03**	0,43	**0,93**	0,06	**0,52**	0,08
cérebro	**0,22**	0,06	**0,13**	0,08	**0,09**	0,01
gordura	**0,69**	0,29	**0,19**	0,09	**0,15**	0,10
músculo	**1,15**	0,19	**0,42**	0,06	**0,28**	0,07
tumor	**1,23**	0,14	**1,03**	0,13	**0,98**	0,22
pele	**0,86**	0,16	**0,32**	0,15	**0,28**	0,19
sangue	**0,56**	0,06	**0,40**	0,10	**0,37**	0,06
estômago	**2,71**	1,54	**2,11**	0,77	**1,60**	0,57
ovário	**2,61**	0,74	**1,01**	0,48	**1,18**	0,03
útero	**1,35**	0,16	**0,91**	0,25	**0,74**	0,17
intestino	**1,81**	0,58	**1,47**	0,60	**1,38**	0,32

Tabela 8: Quociente de tumor/tecido de ácido [^{14}C]5-glutâmico no melanoma B16 singênico, murino em camundongos C57BL6 após aplicação intravenosa única

quociente de tumor/tecido			
baço	0,65	0,88	1,37
fígado	0,53	0,79	0,80
rim	0,42	1,03	1,07
pulmão	0,33	1,18	1,18
coração	0,41	1,11	1,88
cérebro	5,59	7,66	10,59
gordura	1,80	5,36	6,64
músculo	1,08	2,44	3,53
pele	1,44	3,23	3,47
sangue	2,18	2,56	2,64
estômago	0,46	0,49	0,61
intestino	0,68	0,70	0,71
ovário	0,47	1,01	0,83
útero	0,91	1,13	1,33

RESUMO

Patente de Invenção: **"ÁCIDO L-GLUTÂMICO MARCADO COM [F-18], L-GLUTAMINA MARCADA COM [F-18], SEUS DERIVADOS E SEU USO, BEM COMO PROCESSOS PARA SUA PREPARAÇÃO".**

São descritos compostos e a síntese de ácido L-glutâmico marcado com [F-18], L-glutamato marcado com [F-18], seus derivados de acordo com a fórmula (I) e suas utilizações.