

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2010.06.01	(73) Titular(es): HOVIONE FARMACIÊNCIA, S.A.	
(30) Prioridade(s):	SETE CASAS 2674-506 LOURES	PT
(43) Data de publicação do pedido: 2011.12.02	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: /	WILLIAM HEGGIE	PT
	EMÍLIA PERPÉtua TAVARES LEITÃO	PT
	(74) Mandatário:	

(54) Epígrafe: **MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS
MONOFLUOROMETILADOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DESCREVE O PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ORGÂNICOS MONOFLUOROMETILADOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS, TAIS COMO FLUTICASONA PROPIONATO E FLUTICASONA FUROATO, NA PRESENÇA DE REAGENTE DE FLUORDECARBOXILAÇÃO, XEF2 OU BRF3.

Resumo

Método para a para preparação de compostos orgânicos monofluorometilados biologicamente activos

- 5 A presente invenção descreve o processo para a preparação de compostos orgânicos monofluorometilados biologicamente activos, tais como Fluticasona Propionato e Fluticasona Furoato, na presença de reagente de fluordecarboxilação, XeF_2 ou BrF_3 .

Descrição

Método para a para preparação de compostos orgânicos monofluorometilados biologicamente activos

5 Introdução

A ligação carbono-flúor encontra-se vulgarmente em produtos farmacêuticos e agroquímicos, porque em geral é estável metabolicamente e o átomo do flúor actua como "bioisostere" (grupos com propriedades físicas ou químicas
10 similares e que produzem propriedades biológicas similares) do átomo de hidrogénio (Ann M. Thayer "Fabulous Fluorine" Chemical and Engineering News, 5 Junho, 2006, Volume 84, pp. 15-24). Actualmente cerca de 20% de todos os compostos farmacêuticos e 30-40% de agro-químicos no
15 mercado contêm flúor. A fluoração e a fluoro-alquilação são os dois métodos de síntese mais utilizados para preparar selectivamente compostos orgânicos fluorinados. A monofluorometilação (introdução selectiva de um grupo CH_2F na molécula orgânica) é menos estudada do que a fluoração.

20 A exploração de compostos di- e monofluorometilados como compostos orgânicos biologicamente activos, surgiu recentemente. Como resultado, foi desenvolvida uma variedade de drogas estruturalmente diversificadas contendo $-\text{CH}_2\text{F}$, tais como: Afloqualona, Fluticasona
25 Propionato (Jinbo Hu; Wei Zhang; Pei wang; Chem. Commun., 2009, 7465-7478), o anestésico Sevoflurano e Fluticasona Furoato.

A incorporação, eficiente e selectiva, da funcionalidade monofluorometilo na molécula orgânica é
30 útil para a síntese da molécula alvo. O processo realiza-se normalmente usando directamente CH_2FBr ou indirectamente CH_2BrI ou CH_2ClI entre outros. Estes compostos são conhecidos como hidrocloreofluorocarbonetos ou freons (HCFCs), que são uma sub-classe de clorofluorocarbonetos
35 (CFCs).

Todas as permutas de flúor, cloro, e hidrogénio no núcleo de metano e etano foram examinadas e a maioria foi comercializada. Além disso, são conhecidos muitos exemplos de moléculas com maior número de carbonos, contendo bromo
40 bem como compostos relacionados. O uso desta classe de

compostos inclui refrigerantes, agentes de expansão, propulsores em aplicações medicinais, e solventes desengordurantes (M. Rossberg et al. "Chlorinated Hydrocarbons" in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry 2006, Wiley-VCH, Weinheim).

Infelizmente, devido a sua elevada estabilidade, os CFCs não se decompõem na baixa atmosfera como acontece com muitos químicos industriais. De facto, estão a acumular-se e eventualmente sobem para a estratosfera. A radiação ultravioleta na estratosfera parte os CFCs, os átomos de cloro libertados destroem a camada de ozono. Por esta razão, o fabrico destes compostos esta a ser descontinuado de acordo com o Protocolo de Montreal (Pool, R. 1989. The elusive replacements for CFCs. Science 242: 666). Ao abrigo do Protocolo de Montreal, concordou-se em começar a reduzir o seu consumo e produção em 2015.

Descrição detalhada da invenção

A literatura descreve um método para a substituição de um grupo carboxílico por um flúor num composto carboxílico halogenado alifático com a fórmula geral, $R-COOH$, para preparar um produto fluorado com a fórmula geral, $R-F$. A fluorodescarboxilação ocorre na presença de XeF_2 (Timothy B. Patrick, Kamallesh K. Johri, David H. White, William S. Bertrand, Rodziah Mokhtar, Michael R. Kilbourn, Michael J. Welch CAN. J. CHEM. Vol. 64, 1986) ou BrF_3 (Patente US4996371).

Surpreendentemente concluímos agora, que estes reagentes podem ser utilizados na síntese de compostos complexos, e podem por exemplo ser aplicados na síntese de compostos orgânicos biologicamente activos, por exemplo esteroides tais como Fluticasona Propionato e Fluticasona Furoato como apresentado na Fig. 1. Assim é evitado o uso de bromofluorometano ou outra substância relacionada que destrua a camada de ozono. A Fig. 1 ilustra a reacção do esteroide (I) com o ácido X-acético (II) para obter o intermediário (III). O intermediário (III) é depois fluordescarboxilado para obter a Fluticasona Propionato ou Fluticasona Furoato (IV).

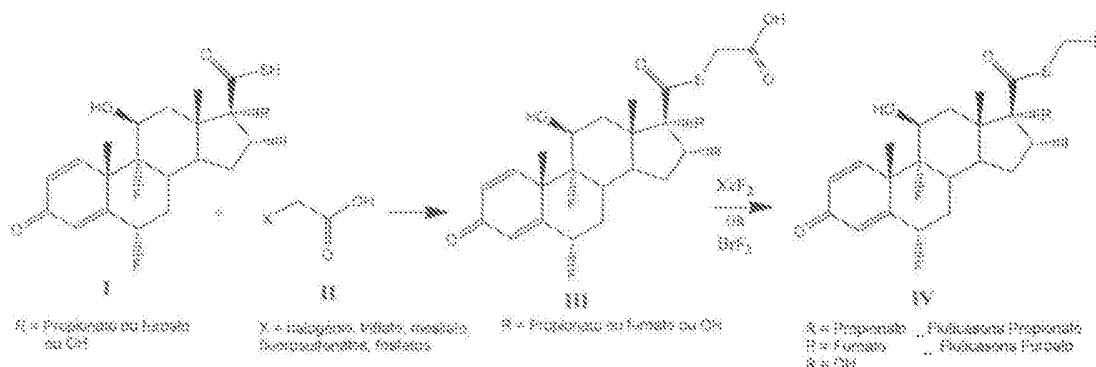


Fig.1 - Síntese de Fluticasona propionato e Fluticasona Furoato

Qualquer um dos métodos descritos acima (entre outros) podem ser usados para a preparação de composto orgânico biologicamente activo contendo um grupo CH_2F .

De acordo com um aspecto mais lato desta invenção, é apresentado um método de preparação de compostos orgânicos biologicamente activos, compreendendo um grupo CH_2F . Este método compreende as etapas de reagir um composto de fórmula $\text{R}^*\text{-SH}$ com ácido X-acético de modo a obter um intermediário de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{COOH}$; flourod Descarboxilação do intermediário de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{COOH}$ com um reagente de flourod Descarboxilação para obter um composto de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{F}$, onde:

$\text{R}^*\text{-SH}$ é uma molécula orgânica multifuncional
 X é um halogénio, triflato, mesilato, um fluorosulfonato ou um fosfato.

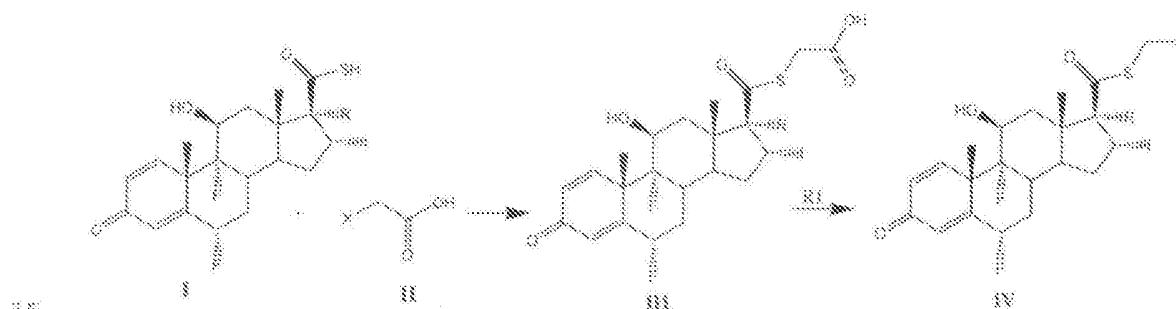
Por molécula "orgânica multifuncional" entende-se qualquer molécula orgânica de fórmula geral $\text{R}^*\text{-SH}$ que possa servir com precursor de um composto orgânico biologicamente activo de interesse e que possa reagir com ácido X-acético de acordo com o esquema acima. Tipicamente a molécula orgânica multifuncional é uma molécula complexa contendo pelo menos um grupo funcional além de um grupo SH. Particularmente preferidas são as moléculas que possuem uma estrutura esteroideal (por exemplo precursores esteroideais para esteróides biologicamente activos). A molécula pode conter um grupo funcional adicional além do grupo SH.

Preferencialmente a molécula $\text{R}^*\text{-SH}$ compreende um ou mais dos seguintes grupos: cetona, halogénio,

hidrocarbonetos insaturados contendo uma ou mais ligações
duplas C-C (isto é, um grupo eno, por exemplo alceno) ou
hidroxilo. Se desejado todos os quatro grupos funcionais
podem estar presentes. Preferencialmente o halogéneo é
5 flúor.

Preferencialmente o composto R^*SH é um esteroide.

De acordo com o aspecto preferido desta invenção é
apresentado um método para preparar um composto orgânico
biologicamente activo contendo um grupo CH_2F compreendendo
10 os passos de reagir o esteroide de fórmula I com ácido X-
acético de fórmula II para obter um intermediário de
fórmula III; fluorodescarboxilação do intermediário de
fórmula III com um reagente de fluorodescarboxilação para
se obter um composto de fórmula IV;



onde:

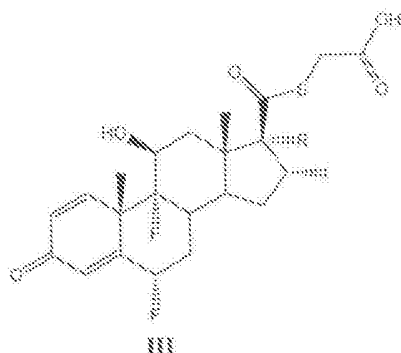
R é propionato, furcato ou hidroxilo e X é um halogénio,
triflato, mesilato, um fluorosulfonato ou um fosfato; e
R₁ é um reagente de fluorodescarboxilação.

Preferencialmente o reagente da fluorodescarboxilação
usado na invenção é seleccionado do grupo constituído por
 KaF_2 e BrF_3 .

20 No ácido X-acético, X é preferencialmente halogénio e
de preferência o halogéneo é bromo.

Nos compostos de fórmula I, III e IV o R é
preferencialmente furcato ou propionato.

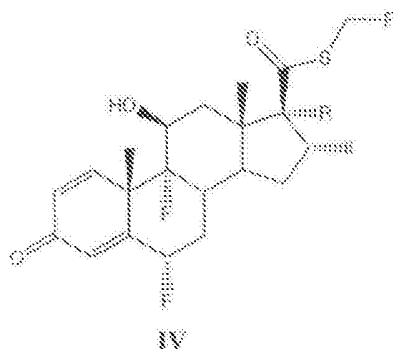
Esta invenção também apresenta um composto de fórmula
25 III;



onde R é propionato, furoato ou hidroxilo.

A invenção apresenta também o uso do composto de fórmula III para preparar composto orgânicos biologicamente activos contendo um grupo CH_2F .

Preferencialmente o composto orgânico biologicamente activos contendo um grupo CH_2F é um composto de fórmula IV:



onde R é furoato, propionato ou hidroxilo.

Em cada uma das etapas do método desta invenção a quantidade de reagente necessária e adequada (isto é, ácido X-acético ou reagente de fluorodescarboxilação) por mole de substrato é 0,9 a 7 equivalente molar. É preferido, e particularmente adequado para a preparação de fluticasona e seus derivados, um intervalo de 1 a 2 equivalente molar.

O intermediário (III) pode ser preparado por reacção do esteroide (I) com um ácido X-acético (II) num solvente orgânico e na presença de uma base orgânica ou inorgânica a uma temperatura entre $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. O produto pode ser isolado e purificado por precipitação em água ou água com ácido ou água com base, por extracção com um solvente orgânico e/ou concentração, por recristalização num solvente orgânico e/ou por cromatografia em coluna. Também podem ser utilizados resinas e carvão activado durante o "work-up" para purificar os produtos.

O produto de fórmula IV é preparado por fluorodescarboxilação do composto III usando como reagentes de fluorodescarboxilação XeF_4 e BrF_3 , e pode ser isolado e purificado por precipitação em água ou água com ácido ou água com base, por extracção com um solvente orgânico e/ou concentração, por recristalização num solvente orgânico e/ou por cromatografia em coluna. Também podem ser utilizados resinas e carvão activado durante o "work-up" para purificar o produto monofluorometilado.

Exemplos

Os seguintes exemplos são meramente ilustrativos e não tencionam limitar o âmbito da invenção.

Exemplo 1

Preparação do composto de fórmula III-A (ácido S-acético-6a,9a-difluoro-11 β -hidroxi,16a-metil-3-oxo-17a-(propioniloxi)androsta-1,4-dieno-17 β -carbotiato) onde R é propionato

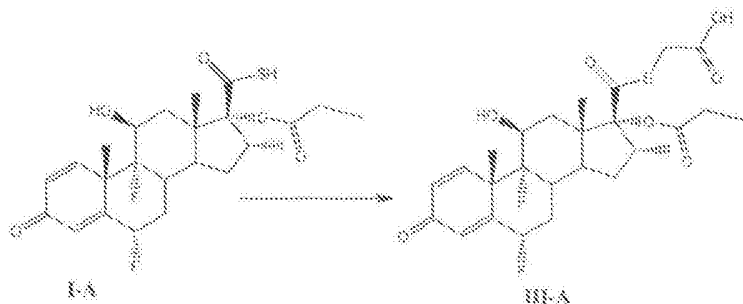


Fig.2

Uma solução do composto de fórmula I-A (1 g, 2.1 mmol), trietilamina (0.440 ml, 3.15 mmol), ácido bromoacético (0.330 g, 2.31 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se de água (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3x10 mL), seca com MgSO_4 , e concentrada para obter o composto de fórmula III-A (1.451 g) como sólido e com as seguintes características:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), 400 MHz: δ 7.22 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 6.42 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=10.1$, $J=1.6$ Hz), 5.39 (1H, ddd, $J=46.9$, $J=10.3$, $J=6.4$ Hz), 4.38 (1H, d, $J=9.08$ Hz), 3.75 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 3.65 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 3.38-3.34 (1H, m), 3.12 (2H, dd, $J=14.5$ Hz, $J=7.2$ Hz), 2.41-2.21 (5H, m), 2.02-1.98 (1H, m), 1.90-1.72 (2H, m), 1.53

(3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.11 (3H, s), 0.98 (3H, d, J=7.04 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃), 100 MHz: δ 196.1, 185.8, 172.9, 172.6, 161.9, 161.8, 151.3, 129.9, 121.0, 120.9, 100.0, 98.2, 96.3, 86.5 (JCF=183 Hz), 71.7, 71.3, 60.4, 48.9, 48.2, 48.0, 45.7, 43.0, 35.2, 35.6, 34.1, 33.8, 33.6, 32.9, 32.8, 32.7, 32.6, 27.7, 23.0, 17.2, 16.1, 14.1, 9.1, 8.5.

E os seguintes valores de FT-IR (KBr): 3407, 1743, 1670, 1631, 1508 cm⁻¹.

Exemplo 2

Preparação do composto de fórmula III-B (ácido S-acético-6a,9a-difluoro-17a-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11β-hidroxi-16a-metil-3-oxo-androsta-1,4-dieno-17β-carbotiato), onde o R é furoato

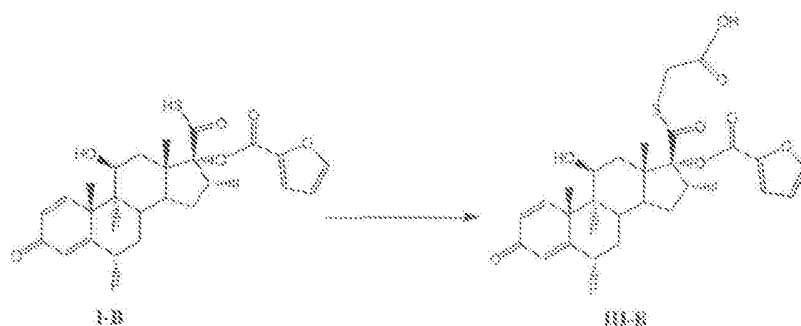


Fig. 3

A solução do composto de fórmula I-B (1 g, 1.97 mmol), trietilamina (0.410 mL, 2.96 mmol) e ácido bromoacético (0.302 g, 2.17 mmol) em diclorometano (10 mL) foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se água (10 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3x10 mL), seca com MgSO₄ anidro, e concentrada para obter o composto de fórmula III-B (1.429 g) como sólido e com as seguintes características:

¹H NMR (CDCl₃), 400 MHz: δ 7.56 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=10.1 Hz), 7.09 (1H, d, J=3.4 Hz), 6.49-6.48 (1H, m), 6.42 (1H, s), 5.37 (1H, dd, J=10.1, J=1.1 Hz), 5.39 (1H, ddd, J=48.8, J=10.8, J=6.4 Hz), 4.36 (1H, d, J=9.08 Hz), 3.75 (1H, d, J=15.8 Hz), 3.67 (1H, d, J=15.8 Hz), 3.46-3.42 (1H, m), 2.48-2.26 (4H, m), 2.06-2.03 (1H, m), 1.93-1.71 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.05 (3H, d, J=7.04 Hz).

¹³C NMR (CDCl₃), 100 MHz: δ 196.0, 185.7, 172.8, 161.8, 161.7, 157.0, 151.3, 147.1, 143.8, 129.9, 121.0, 120.9, 118.7, 112.0, 100.1, 98.3, 97.2, 87.5, 85.6, 71.5, 71.2, 49.3, 48.2, 48.0, 45.4, 43.2, 36.6, 35.6, 33.9, 33.8, 33.7, 32.9, 32.8, 32.7, 32.6, 23.1, 23.0, 17.2, 16.1, 8.5.

E, os seguintes valores de FT-IR (KBr): 3415, 1729, 1668, 1629, 1608 cm⁻¹.

Exemplo 3

Preparação do composto de fórmula IV-B, onde R é furoato

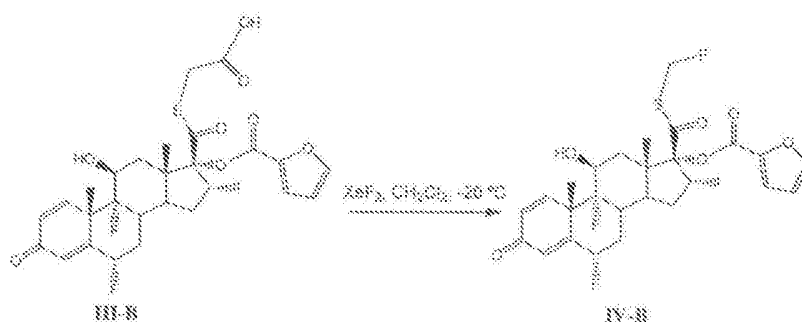


Fig. 4

Ao composto de fórmula III-B (0.050 g, 0.09 mmol) em diclorometano (6 mL) a -20 °C, adicionou-se XeF₂ (0.030 g, 0.18 mmol) e a solução foi agitada a -20 °C durante 2 dias. Adicionou-se uma solução aquosa a 5% de NaHCO₃ (6 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3x6 mL), seca com MgSO₄ anidro, e concentrada para obter um sólido crude contendo o composto de fórmula IV-B (0.043 g).

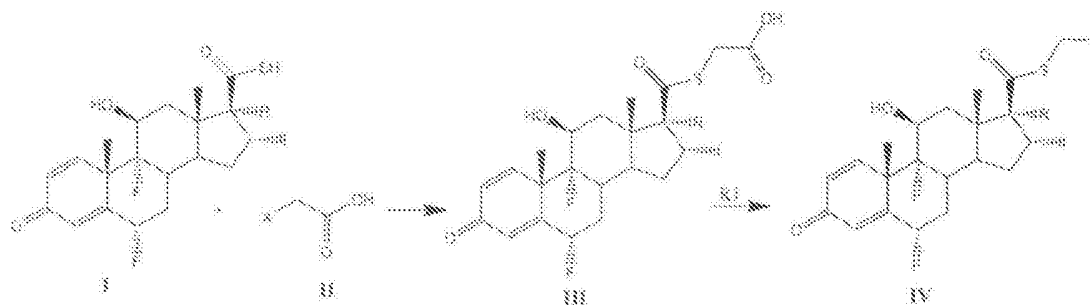
O mesmo procedimento pode ser aplicado para obter o composto de fórmula IV-A (fluticasona propionato).

É evidente para os peritos na matéria que esta invenção não está limitada aos exemplos referidos, e pode ser apresentada noutras formas específicas sem se afastar do âmbito da mesma. Assim, estes exemplos devem ser considerados como ilustrativos e não restritivos sendo feita referência para as reivindicações. Todas as modificações incluídas dentro do significado e âmbito de equivalência das reivindicações fazem parte da mesma.

Sete Casas, 31 Maio 2011

Reivindicações

1. Um método de preparação de compostos orgânicos biologicamente activos, compreendendo um grupo CH_2F caracterizado por compreender as etapas de reagir um composto de fórmula $\text{R}^*\text{-SH}$ com ácido X-acético de modo a obter um intermediário de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{COOH}$; fluorodescarboxilação do intermediário de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{COOH}$ com um reagente de fluorodescarboxilação para obter um composto de fórmula $\text{R}^*\text{-S-CH}_2\text{F}$ onde:
 $\text{R}^*\text{-SH}$ é uma molécula orgânica multifuncional contendo pelo menos um grupo funcional além de um grupo SH
X é um halogénio, triflato, mesilato, um fluorosulfonato ou um fosfato.
2. Um método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por $\text{R}^*\text{-SH}$ compreender um ou mais dos seguintes grupos funcionais: cetona, halogénio, hidrocarboneto insaturado contendo uma ou mais ligações duplas C-C ou hidroxilo.
3. Um método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o halogénio ser o flúor.
4. Um método de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por o composto $\text{R}^*\text{-SH}$ ser um esteroide.
5. Um método de preparação de um composto orgânico biologicamente activo de acordo com a reivindicação 1, 2, 3 ou 4, caracterizado por compreender as etapas de:
reacção de um esteroide de fórmula I com um ácido X-acético de fórmula II de modo a obter um intermediário de fórmula III; fluorodescarboxilação do intermediário de fórmula III com um reagente de fluorodescarboxilação de modo a obter um composto fórmula IV;



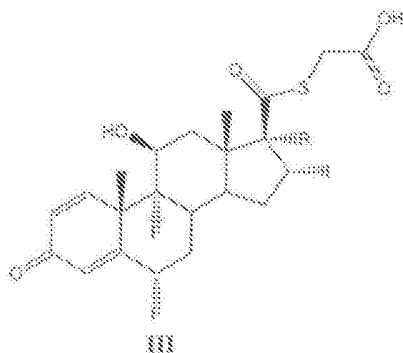
onde:

R é propionato, furato ou hidroxilo.

X é um halogénio, triflato, mesilato, um fluorosulfonato ou um fosfato e

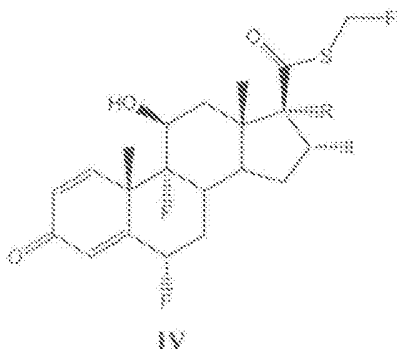
R1 é um reagente de fluorodescarboxilação.

6. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por o reagente de fluorodescarboxilação ser seleccionado de um grupo constituído por XeF_2 e BrF_3 .
7. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por X ser um halogéneo.
8. Um método de acordo com a reivindicação 7 caracterizado por o halogéneo ser bromo.
9. Um método de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores caracterizado por R ser furcato ou propionato.
10. Um composto de fórmula III



caracterizado por R ser propionato, furcato ou hidroxilo.

11. O uso do composto de fórmula III, caracterizado por ser a preparação de compostos orgânicos biologicamente activos compreendendo um grupo CH_2F .
12. O uso de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por o composto orgânico biologicamente activo compreender um grupo CH_2F ser um composto de fórmula IV;



onde R é furcato, propionato ou hidroxilo.