



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013020627-6 B1



(22) Data do Depósito: 07/03/2012

(45) Data de Concessão: 03/12/2019

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07C 229/48; C07C 227/16.

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2011 US 61/450,177.

(73) Titular(es): GE HEALTHCARE LIMITED.

(72) Inventor(es): STEVEM MICHAEL FAIRWAY; MARIT ROLANDSGARD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012053867 de 07/03/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/120025 de 13/09/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/08/2013

(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO A invenção se refere a um processo para a preparação de precursores de radiofármacos, e em particular derivados de aminoácidos protegidos que são usados como precursores para a produção de aminoácidos radiomarcados para uso em procedimentos de formação de imagem in vivo, tal como tomografia por emissão de pósitrons (PET). Particularmente, a invenção se refere a um processo para a preparação de um precursor do agente PET ácido [18F]-l-amino-3-fluorociclobutano-carboxílico ([18F]FACBC), assegurando que a reação evolua eficientemente até seu término.

“PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

A invenção se refere a um processo para a preparação de precursores de radiofármacos, e em particular derivados de aminoácidos protegidos, que são usados como precursores para a produção de aminoácidos radiomarcados para uso em procedimentos de formação de imagem *in vivo*, tais como a tomografia por emissão de pósitrons (PET). Particularmente, a invenção se refere a um processo para a preparação de um precursor do agente PET, ácido [^{18}F]-l-amino-3-fluorociclobutano-carboxílico ([^{18}F] FACBC).

O exame de medicina nuclear representado pela tomografia de emissão de pósitrons (PET) é efetivo no diagnóstico de uma variedade de doenças, incluindo doenças cardíacas e câncer. Estas técnicas envolvem a administração de um agente marcado com um radioisótopo específico (nas partes que se seguem referido como radiofármaco) em um paciente, seguido por detecção de raios γ emitidos diretamente ou indiretamente a partir do agente. O exame de medicina nuclear é característico em que, ele não tem apenas especificidade elevada e sensibilidade a doenças, mas também uma vantagem de prover informação sobre a funcionalidade de lesões, em comparação com outras técnicas de exames. Por exemplo, [^{18}F]2-fluoro-2-deoxi-D-glicose C[^{18}F]FDG), um radiofármaco usado para exames de PET, tende a estar concentrado na área onde o metabolismo da glicose está aumentado, tornando possível assim detectar especificamente tumores em que o metabolismo da glicose está aumentado. O exame de medicina nuclear é realizado rastreando uma distribuição de um radiofármaco administrado, e os dados obtidos daí variam dependendo da natureza do radiofármaco. Desse modo, diferentes radiofármacos foram desenvolvidos para diferentes doenças, e alguns deles estão colocados em uso clínico. Têm sido desenvolvidos, por exemplo, vários agentes de diagnóstico de tumor, agentes de diagnóstico da corrente sanguínea, e agentes de mapeamento do receptor.

Nos anos recentes, uma série de compostos de aminoácidos

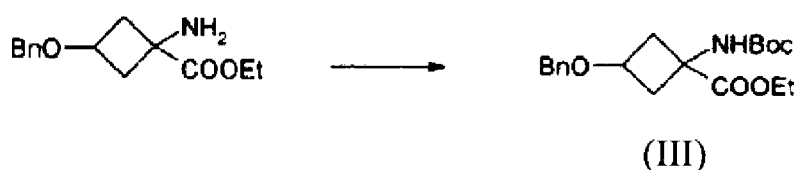
marcados com halogênio radioativos incluindo ácido [^{18}F]-1-amino-3-fluorociclobutano-carboxílico ([^{18}F] FACBC) foi projetada como novos radiofármacos. [^{18}F]FACBC é considerado como sendo efetivo como um agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, porque ele tem uma propriedade de ser pego especificamente pelos transportadores de aminoácidos. Processos melhorados para a preparação de [^{18}F]FACBC e seus precursores são procurados.

EP1978015 (A1) provê processos para produzir [^{18}F] FACBC em uma escala pequena. Um dos intermediários neste processo é éster etílico de ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil) amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico (Fórmula IV no Esquema 1 abaixo). Na etapa do processo da EP 1978015 (A1) para preparar este intermediário, paládio seco a um pH neutro é usado. O Esquema 1 mostra a síntese de múltiplas etapas, como descrita na EP1978015 (A1), para a preparação de [^{18}F] FACBC.

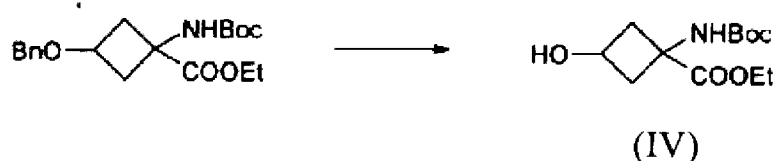
Etapa 1:



Etapa 2:



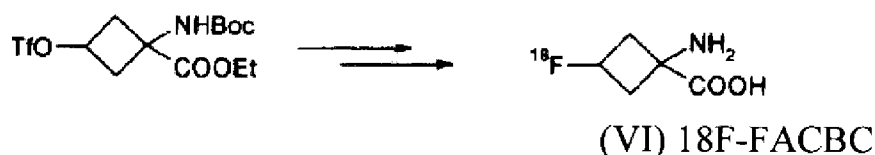
Etapa 3:



Etapa 4:



Etapa 5:

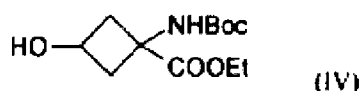


Esquema 1

No Esquema 1 acima, BnO denota éter benzílico, Boc denota carbamato de *tert*-butila (*tert*-butoxicarbonil) e OTf denota trifluorometanossulfonato.

As últimas etapas da síntese de [^{18}F]FACBC, realizadas em uma unidade do sintetizador automático, são com base no deslocamento nucleofílico de um grupo triflato pelo fluoreto de [^{18}F] a partir do precursor da Fórmula (V). O fluoreto de [^{18}F] pode ser introduzido com uma solução de kryptofix (K222), carbonato de potássio, água e acetonitrila dentro do vaso de reação. O composto intermediário marcado com ^{18}F passa em seguida por duas etapas de desproteção, onde a etila e os grupos protetores Boc são removidos por hidrólise básica ou ácida, respectivamente.

O composto da Fórmula (IV):



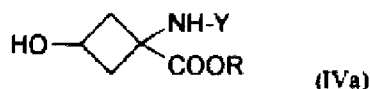
é chamado de éster etílico de ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil) amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico. Este intermediário é preparado pela hidrogenólise do éster etílico de 1-(N-(*t*-butoxicarbonil) amino)-3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico (Fórmula III), como mostrado na etapa 3 do Esquema 1. Tal hidrogenólise, ou desbenzilação, pode ser realizada pelo uso de um catalisador de paládio e gás de hidrogênio. Em pequena escala um catalisador de paládio a seco é aceitável para uso, mas em uma escala maior, seria preferível o uso de um catalisador de paládio úmido a partir de perspectivas de segurança, à medida que o paládio é pirofórico sob certas condições e pode consquentemente, se inflamar. Entretanto, quando realizando esta hidrogenólise em uma escala maior e trocando o paládio seco

pelo paládio úmido, foi experimentado que a remoção do grupo benzila foi incompleta, mesmo após vários dias. Em uma escala menor, e usando paládio seco, a reação de hidrogenólise evoluiu até o término após 2-4 dias.

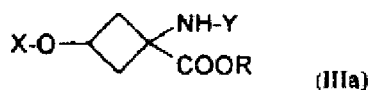
Por esse motivo, existe uma necessidade para um processo para preparar o composto da Fórmula (IV) que é seguro e evolui eficientemente até o término.

Foi verificado agora surpreendentemente que usando condições particulares o processo pode ser realizado com sucesso usando paládio úmido. O método da invenção evita, por esse motivo os riscos de inflamação associados com o paládio seco, e a reação de hidrogenólise evolui até o término em um período de tempo aceitável. A solução encontrada é reduzir o pH do material de partida compreendendo o composto a ser hidrogenolizado, e usando paládio úmido.

Por esse motivo, em um primeiro aspecto a invenção provê um processo para a preparação de um composto da Fórmula IVa:



a partir de um composto da Fórmula IIIa:



em que:

R denota um grupo alquila com de 1 a 5 átomos de carbono;

Y denota um grupo protetor para uma amina;

X denota um grupo protetor para um álcool;

em que o processo inclui ajustar o pH de um meio de reação compreendendo o composto da Fórmula IIIa para 2,0-5,0, e realizar uma hidrogenólise de X usando um catalisador úmido selecionado dentre os metais do grupo da platina.

A porção R é uma cadeia alquila linear ou ramificada, e é preferivelmente um grupo alquila selecionado dentre metila, etila, 1-propila

ou isopropila, e é mais preferivelmente etila.

O termo "alquila", sozinho ou em combinação, significa um radical alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada tendo a fórmula geral C_nH_{2n+1} . Exemplos de tais radicais incluem metila, etila, e isopropila.

5 O termo "álcool" se refere aqui a um substituinte compreendendo o grupo -OH.

O termo "amina" se refere aqui ao grupo -NR'R" em que R' e R" são independentemente hidrogênio ou uma alquila, e são ambos preferivelmente hidrogênio.

10 Com o termo "grupo protetor" queremos dizer um grupo que inibe ou suprime reações químicas indesejáveis, mas que é projetado para ser suficientemente reativo, de modo que ele pode ser clivado a partir do grupo funcional em questão para obter o produto desejado sob condições suaves o suficiente que não modificam o resto da molécula. Grupos protetores são bem
15 conhecidos pelos versados na arte e são descritos em 'Protective Groups in Organic Synthesis', Theodor W. Greene and Peter G. M. Wuts, (Fourth Edition, John Wiley & Sons, 2007).

Um grupo protetor amino preferido para uso na presente invenção é selecionado dentre o grupo consistindo de um grupo t-butoxicarbonila, um grupo aliloxicarbonila, um grupo ftalimida e substituinte
20 N-benzilidenoamina. A porção Y é consequentemente um grupo protetor para uma amina, tal como para um carbamato.

A porção X é um grupo protetor para álcool, o grupo protetor é escolhido de modo que o grupo protetor forma seu éter relacionado, tais
25 como; benzila (Bn), carbonatos de benzila, metoximetila (MOM), 2-metoxietoximetila (MEM), metiltiommetila (MTM), tetrahidropiranila (THP), benziloximetila (BOM), *p*-Metoxifenila, *p*-metoxibenzila (MPM), *p*-metoxibenziloximetila (PMBM), triisopropilsilila (TIPS), *terc*-butildimetilsilila (TBDMS), 2-(trimetilsilil)etoximetila (SEM) e

(fenildimetilsilil)metoximetila (SMOM). Um grupo que pode ser removido por hidrogenação é preferido e em uma forma de realização preferida X é benzila.

5 Em uma forma de realização particularmente preferida R é um grupo etila, Y é BOC e X is benzila de modo que o composto da Fórmula IVa é um composto da Fórmula IV e o composto da Fórmula IIIa é um composto da Fórmula III, de acordo com o Esquema 1.

10 O catalisador usado no processo da invenção é selecionado dentre o grupo do grupo de metais da platina, e é consequentemente selecionado dentre o grupo de rutênio, ródio, paládio, ósmio, irídio e platina. Mais preferivelmente, o catalisador é paládio.

O catalisador usado no processo da invenção deve ser úmido, para evitar qualquer risco de inflamação. O catalisador usado está preferivelmente na forma de uma pasta fluida espessa, e tal pasta fluida inclui
15 água. Em uma forma de realização o catalisador úmido inclui 30-70 % em peso de água, mais preferivelmente 40-60 % em peso de água, e mais preferivelmente 45-55 % em peso de água. Em uma forma de realização particularmente preferível o catalisador úmido inclui cerca de 50 % em peso de água. Além disso, o catalisador usado é preferivelmente um catalisador
20 heterogêneo, significando que ele inclui partículas sólidas do metal que estão em suspensão no meio de reação. O catalisador usado na invenção, tal como paládio, é preferivelmente distribuído em carbono finamente dividido, referido como paládio em carbono (Pd/C). Tais catalisadores estão comercialmente disponíveis, com uma carga de metal de 1 - 30%, e estes
25 podem ser usados no método da invenção. A carga de metal, tal como a carga de paládio, é mais preferivelmente 1-10% e mais preferivelmente 5-10%. A quantidade de catalisador a ser usado no processo depende de qual catalisador é escolhido, e da percentagem de carga. Com, por exemplo, 10% de catalisador de paládio carregado em carbono, a quantidade de catalisador a ser

usado no método da invenção é 1-30 % em peso/composto, mais preferivelmente 5-20 % em peso/composto e mais preferivelmente em torno de 10 % em peso/composto. O "composto" neste contexto é o material de partida, isto é, um composto da Fórmula IIIa, tal como o composto da Fórmula III.

A reação de hidrogenólise do processo da invenção é conduzida cataliticamente usando uma fonte de hidrogênio. A fonte de hidrogênio preferida é gás de hidrogênio.

Quando realizando o processo da invenção, foi verificado surpreendentemente que combinando o uso de catalisador úmido e ajustando o pH, a desbenzilação foi dirigida com sucesso até o término. O pH de um meio de reação compreendendo um composto da Fórmula IIIa, tal como um composto da Fórmula III, e um solvente, é ajustado para 2,0-5,0 pela adição de um ácido. Mais preferivelmente, o pH é ajustado para 2,5-3,5 e mais preferivelmente para 3,0. Foi descoberto surpreendentemente que a reação de desbenzilação foi até o término nestas condições em um tempo aceitavelmente curto, ao mesmo tempo em que o grupo protetor da função amina (grupo Y) não foi afetado. Este grupo protetor deve ser removido mais tarde por hidrólise ácida, e é crucial que ele não seja removido durante a etapa de desidrogenólise do processo da invenção. O ácido usado no processo é um ácido mineral ou um ácido orgânico, e é preferivelmente selecionado dentre o grupo de ácido clorídrico, ácido acético, ácido fórmico e ácido sulfúrico. Mais preferivelmente, o ácido é ácido acético. No processo da invenção, o composto de Fórmula IIIa é, conseqüentemente dissolvido em um solvente e o pH é medido e ajustado para o nível desejado pela adição de um ácido no meio de reação. O solvente usado para dissolver o composto de fórmula IIIa, tal como o composto da Fórmula III, é um solvente polar, tanto prótico como aprótico, e é preferivelmente selecionado dentre o grupo dos alcoóis, ésteres, éteres e solventes clorados. O solvente é mais

preferivelmente um álcool e, mais preferivelmente etanol. A quantidade de solvente deve ser suficiente para dissolver completamente o composto da Fórmula IIIa. A relação mol/ml entre o composto da Fórmula IIIa e o solvente é, por exemplo, entre 1:4 a 1:8.

5 O processo da invenção pode ser usado em todas as escalas e é particularmente utilizável na preparação em larga escala, tal como na preparação de 100 gramas ou mais, tal como, por exemplo, 300 gramas ou até 500 gramas, ou mais, do composto da Fórmula IVa. Em escalas menores, um catalisador de metal do grupo da platina seco pode ser usado, mas quando em
10 escalas maiores, por razões de segurança é vantajoso usar tal catalisador na forma úmida. O processo da invenção, incluindo paládio úmido e o ajuste do pH do meio de reação para 2,0-5,0 foi verificado como sendo muito mais seguro, mais eficiente, e também com um custo mais eficiente à medida que a reação de hidrogenólise evolui até o término em um curto espaço de tempo.
15 Sem a adição do ácido a reação foi incompleta, enquanto quando realizando o processo da invenção a desidrogenólise evolui até o término, tal como em cinco dias ou menos, preferivelmente em quatro dias ou menos e mais preferivelmente em 3 dias ou menos.

Em outro aspecto, a invenção provê um processo para preparar
20 o composto precursor de ^{18}F -FACBC, de acordo com a Fórmula V:



incluindo uma etapa de preparar o composto da Fórmula IV de acordo com o processo do primeiro aspecto. OTf denota trifluorormetanossulfonato. Y na Fórmula IVa é então Boc e R é etila.

A invenção é ilustrada por meio dos exemplos abaixo.

25 **Exemplos:**

Exemplo 1:

Ao éster etílico de ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico (Composto da Fórmula III) em várias

quantidades foi adicionado etanol (18,4-20,0 ml/gr). Vários testes foram realizados para otimizar a reação de desbenzilação para preparar o éster etílico de ácido 1-(N-(*t*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico (Composto da Fórmula IV). Várias quantidades de ácido acético foram adicionadas ao meio de reação compreendendo o composto da Fórmula III e etanol, para ajustar o pH para em torno de 3. Várias quantidades de paládio em carbono (carga de 10%) foram usadas para a desidrogenólise, para testar tanto o catalisador seco como o úmido. As reações foram rastreadas por TLC. Os resultados são encontrados na tabela 1.

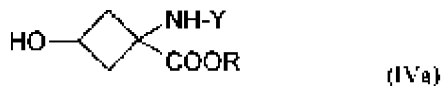
Tabela 1:

Nº. do teste	Composto III (g)	Ácido acético (ml/g composto III)	Pd-C (g/g composto III)	% em peso (Pd-C/composto III)	Qualidade de Pd	Tempo de reação (dias)	Término da reação por TLC
1	1		0,25	25	seco	4	Sim
2	20		0,12	12	seco	2	Sim
3	14		0,12	12	seco	3	Quase
4	270		0,12	12	seco	2	Sim
5	30		0,12	12	seco	8	Não
6	3		0,17	17	úmido	8	Não
7	3		1,316	131,6	úmido	10	Sim
8	3		0,379	37,9	seco	5	Quase
9	1	0,21	0,33	16,5	úmido	2	Sim
10	1	0,20	0,30	15	úmido	2	Sim
11	1	0,20	0,10	5	úmido	4	Sim
12	1	1,99	0,20	10	úmido	2	Sim
13	6	0,20	0,20	10	úmido	3	Sim
14	32	0,25	0,20	10	úmido	2	Sim

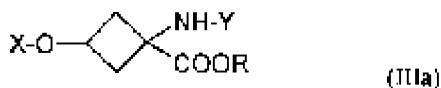
Foi verificado que quando usando o catalisador de paládio na forma úmida, e ajustando o pH para em torno de 3, a reação evoluiu para o término em apenas 2-4 dias. Sem o ajuste do pH, realizando a reação em pH neutro, e usando paládio úmido, a reação de desbenzilação ou não chegou ao término, ou levou tanto quanto 10 dias para chegar ao término.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de 100 gramas ou mais de um composto de fórmula IVa:



a partir de um composto de fórmula IIIa:



5 em que:

R é etila;

Y é BOC; e,

X é benzila;

em que o processo é caracterizado pelo fato de que inclui ajustar o pH de um
10 meio de reação compreendendo o composto da Fórmula IIIa para 2,0-5,0 pela
adição de ácido acético, e realizar uma hidrogenólise de X usando um
catalisador úmido de paládio.

2. Processo de acordo a reivindicação 1, caracterizado pelo
fato de que o catalisador é paládio em carbono com uma carga de paládio de
15 1-10 %.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2,
caracterizado pelo fato de que o meio de reação compreende ainda um
solvente.

4. Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
20 pelo fato de que o solvente é etanol.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações de
1 a 4, caracterizado pelo fato de que o pH é ajustado para 2,5-3,5.

RESUMO**“PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”**

A invenção se refere a um processo para a preparação de precursores de radiofármacos, e em particular derivados de aminoácidos protegidos que são usados como precursores para a produção de aminoácidos radiomarcados para uso em procedimentos de formação de imagem *in vivo*, tal como tomografia por emissão de pósitrons (PET). Particularmente, a invenção se refere a um processo para a preparação de um precursor do agente PET ácido [18F]-l-amino-3-fluorociclobutano-carboxílico ([18F] FACBC), assegurando que a reação evolua eficientemente até seu término.