



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

(21) **PI0619213-0 A2**

(22) Data de Depósito: 28/11/2006
(43) Data da Publicação: 20/09/2011
(RPI 2124)



(51) *Int.Cl.*:
C07C 309/65
A61K 49/00
C07B 59/00

(54) **Título:** COMPOSTO PRECURSOR DE COMPOSTO ORGÂNICO MARCADO COM HALOÊNIO RADIOATIVO

(30) **Prioridade Unionista:** 29/11/2005 JP 2005-343653

(73) **Titular(es):** Nihon Medi-Physics CO., LTD.

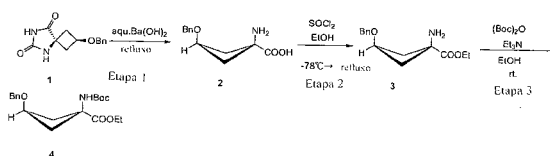
(72) **Inventor(es):** Akio Hayashi, Arinori Harano, Fumie Kurosaki, Masahito Toyama, Osamu Ito, Toshiyuki Shinmura

(74) **Procurador(es):** Tavares & Companhia

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006323659 de 28/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/063824de
07/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSTO PRECURSOR DE COMPOSTO ORGÂNICO MARCADO COM HALOÊNIO RADIOATIVO. A presente invenção tem por objetivo oferecer um novo composto orgânico de aminoácidos que possa ser utilizado como composto precursor para marcação para compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo incluindo [^{18}F]FACBC, e que impeça o metanol de permanecer nos compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo produzidos a partir dos mesmos. O novo composto orgânico de aminoácidos é um composto representado pela seguinte fórmula: em que n é um número inteiro igual 0 ou de 1 a 4; R é um substituinte etila, 1-propila ou isopropila; X é um substituinte halogênio ou um grupo representado por $-\text{OR}^2$; R^2 é um substituinte ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 10 átomos de carbono, substituinte trialkylestanil com 3 a 12 átomos de carbono, substituinte ácido fluorsulfônico ou substituinte ácido sulfônico aromático; e R^3 é um grupo protetor.





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

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a um composto precursor que pode ser utilizado adequadamente para a produção de compostos orgânicos marcados com halogênio radioativo ou ingredientes ativos para agentes de diagnóstico utilizados na tomografia por emissão de pósitrons e na tomografia
10 computadorizada por emissão de fóton único.

ESTADO DA TÉCNICA

O exame de medicina nuclear representado pela tomografia por emissão de pósitrons (doravante denominada PET) e pela tomografia computadorizada por emissão de fóton único
15 (doravante denominada SPECT) é eficaz para o diagnóstico de diversas doenças, inclusive doenças do coração e câncer. Essas técnicas envolvem a administração de um agente marcado com um radioisótopo específico (doravante denominado radiofármaco) ao paciente, seguida pela detecção de raios- γ emitidos direta ou
20 indiretamente pelo agente. O exame de medicina nuclear caracteriza-se não somente pela sua alta especificidade e sensibilidade a doenças, mas também pela vantagem de fornecer informações quanto à funcionalidade de lesões, comparado a outras técnicas de exame.

Por exemplo, a [^{18}F]2-fluor-2-deoxi-D-glicose
25 (doravante denominada “ ^{18}F -FDG”), um dos radiofármacos utilizados no exame PET, tende a se concentrar na região em que

o metabolismo da glicose é acentuado, tornando assim possível detectar especificamente tumores nos quais o metabolismo da glicose está acentuado.

O exame de medicina nuclear é realizado
5 rastreando a distribuição de um radiofármaco administrado, e os dados obtidos a partir dele variam, dependendo da natureza do radiofármaco. Sendo assim, foram desenvolvidos diferentes radiofármacos para diversas doenças, sendo alguns deles adotados em uso clínico. Foram desenvolvidos, por exemplo, vários
10 agentes de diagnóstico de tumores, agentes de diagnóstico de corrente sanguínea e a agentes de mapeamento de receptor.

Nos últimos anos, foi desenvolvida uma série de compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo incluindo ácido $[^{18}\text{F}]$ 1-amino-3-fluorciclobutanocarboxílico
15 (doravante denominado $[^{18}\text{F}]$ FACBC) como novos radiofármacos, e sua aplicação clínica encontra-se sob exame (Documento de Patente 1, e Documentos 1 e 2). O $[^{18}\text{F}]$ FACBC é considerado eficaz como agente de diagnóstico para tumores altamente proliferativos, graças à característica de ser absorvido
20 especificamente pelo transportador de aminoácidos.

Como processos para a produção de $[^{18}\text{F}]$ FACBC, são revelados processos que incluem: proporcionar o éster metílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-
[(trifluormetil)sulfonil]oxi]-ciclobutano-1-carboxílico como um
25 precursor para marcação, substituir o grupo triflato na posição 3 do precursor por flúor radioativo, e efetuar a desproteção

sujeitando o composto resultante a uma condição ácida (Documento de Patente 1 e Documentos 1 e 2).

Documento de Patente 1: Patente japonesa em trâmite Nº 2000-500442.

5 Documento 1: Jonathan McConathy e colaboradores, "Improved synthesis of anti-[18F]FACBC: improved preparation of labeling precursor and automated radiosynthesis.", Applied Radiation and Isotopes, (Netherlands), 2003, 58, p.657-666.

10 Documento 2: Timothy M. Shoup e colaboradores, "Synthesis and Evaluation of [18F]l-Amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic Acid to Image Brain Tumors.", The Journal of Nuclear Medicine, 1999, 40, p.331-338.

REVELAÇÃO DA INVENÇÃO

15 PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

Entretanto, investigações realizadas pelos presentes inventores revelaram que os processos para a produção de [18F]FACBC revelados até o presente momento permitem que
20 o metanol remanesça no [18F]FACBC produzido como solvente residual. O metanol é especificado como um solvente de classe 2 na diretriz ICH "Impurities: Guideline for Residual Solvents" e tratado como um solvente cujo nível remanescente em substâncias farmacêuticas deve ser regulado.

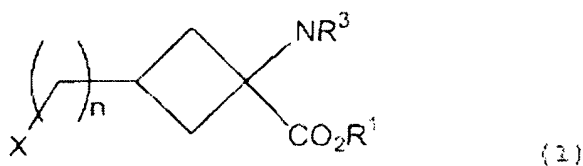
25 A presente invenção foi desenvolvida em vista das circunstâncias descritas acima. Logo, um dos objetivos da

presente invenção é o de oferecer um novo composto orgânico de aminoácidos que possa ser utilizado como um composto precursor para marcação para compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo contendo um esqueleto de anel de ciclobutano, incluindo [^{18}F]FACBC, e que impeça o metanol de remanescer nos compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo produzidos a partir dos mesmos.

MEIOS PARA SOLUCIONAR OS PROBLEMAS

Como resultado da investigação, os presentes inventores descobriram que, quando o éster ligado ao átomo de carbono na posição 1 do anel de ciclobutano é formado com uma alquila com 2 ou 3 átomos de carbono, é possível impedir que o metanol remanesça no composto sintetizado. Sendo assim, a presente invenção foi consumada.

A presente invenção propõe um composto precursor para compostos orgânicos marcados com halogênio radioativo, representado pela seguinte fórmula (1):



Na fórmula (1) acima, n é um número inteiro de 0 ou de 1 a 4, cujo valor apropriado pode variar dependendo das espécies dos compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo a serem finalmente produzidas. Por exemplo, quando o composto a ser finalmente produzido é um composto em que um halogênio é ligado diretamente à posição 3 do anel de ciclobutano

(por exemplo, [^{18}F]FACBC), n é 0, ao passo que, quando o composto a ser finalmente produzido é um composto em que um halogênio é ligado à posição 3 do anel de ciclobutano via uma cadeia de metileno, tal como o ácido [^{18}F]1-amino-3-fluormetilciclobutanocarboxílico, n é igual a 1.

Na fórmula (1) acima, R^1 representa um substituinte etila, 1-propila ou isopropil, preferencialmente um substituinte etila.

Na fórmula (1) acima, X representa um substituinte halogênio ou um grupo representado por $-\text{OR}^2$. R^2 é selecionado dentre o grupo que consiste de substituintes ácido haloalquilsulfônico de cadeia ramificada ou cadeia linear com um a 10 átomos de carbono, substituintes trialquilestanil com 3 a 12 átomos de carbono, substituintes ácido fluorsulfônico, e, de preferência, é um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste do substituinte ácido tolueno-sulfônico, substituinte ácido nitrobenzenosulfônico, substituinte ácido benzenosulfônico, substituinte ácido trifluormetanosulfônico, substituinte ácido fluorsulfônico, substituinte ácido perfluoralquilsulfônico, substituinte trimetilestanil e substituinte trietilestanil. Como substituinte halogênio, utiliza-se, de preferência, um substituinte bromo ou cloro.

R^3 é selecionado dentre o grupo que consiste de substituintes alquiloxicarbonil de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 7 átomos de carbono, substituintes alqueniloxicarbonil de cadeia linear ou cadeia ramificada com 3 a

7 átomos de carbono, substituintes benziloxycarbonil com 7 a 12 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte, substituintes alquilditiooxycarbonil com 2 a 7 átomos de carbono, substituintes alquilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 6 átomos de carbono, substituintes alquenilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, substituintes benzamida com 6 a 11 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte, substituintes imido cíclico com 4 a 10 átomos de carbono, substituintes imino aromático com 6 a 11 átomos de carbono que podem ter um substituinte, substituintes alquilamina de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 6 átomos de carbono, substituintes alquenilamina de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, e substituintes benzilamina com 6 a 11 átomos de carbono que podem ter um substituinte. De preferência, R^3 é um substituinte selecionado dentre o grupo que consiste do grupo t-butoxicarbonila, grupo aliloxycarbonila, grupo ftalimida e substituinte N-benzilidenoamina, mais preferencialmente, R^3 é o grupo t-butoxicarbonila ou o grupo ftalimida.

EFEITOS DA INVENÇÃO

O composto de acordo com a presente invenção pode ser usado como um composto precursor para marcação para compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo contendo um esqueleto de anel de ciclobutano. Ao utilizar o composto de acordo com a presente invenção como um precursor

para marcação, tornou-se possível impedir o metanol de remanescer nos compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo produzidos.

MELHOR MODO PARA REALIZAÇÃO DA 5 INVENÇÃO

A seguir, será descrito um processo para a produção do composto da presente invenção realizando, por exemplo, a síntese do éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-
10 ciclobutano-1-carboxílico apresentado nas FIGS. 1 a 3.

Primeiramente, uma solução de sin-5-(3-benziloxíciclobutano)hidantoína em uma solução de hidróxido de bário saturada é mantida sob refluxo, adicionando-se ácido sulfúrico à solução mantida sob refluxo para ajustar seu pH para
15 cerca de 7. A solução é então filtrada e o líquido filtrado é concentrado para permitir que o ácido sin-1-amino-3-benziloxíciclobutano-1-carboxílico se precipite como cristais brancos. O ácido utilizado para o ajuste do pH pode ser outro ácido além do ácido sulfúrico, mas precisa ser um ácido que forme um sal
20 inorgânico insolúvel em água com bário (FIG. 1, Etapa 1).

O ácido sin-1-amino-3-benziloxíciclobutano-1-carboxílico é seco totalmente para remover a água e depois dissolvido em etanol. Uma base e cloreto de tionila são então adicionados à solução de etanol nesta ordem, agitados à
25 temperatura ambiente e depois aquecidos sob refluxo a cerca de 95°C. Após a reação ter ocorrido inteiramente, a solução é

concentrada sob pressão reduzida para produzir éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos (FIG. 1, Etapa 2).

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

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

20 Em seguida, adiciona-se éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico a uma solução de uma pequena quantidade de base em um solvente alcoólico, como etanol. A suspensão resultante é agitada sob resfriamento, adicionando-se bicarbonato de t-butila à suspensão e deixando-os
25 reagir à temperatura ambiente (FIG. 1, Etapa 3). Como solvente alcoólico, utiliza-se preferencialmente o etanol, embora possam

ser utilizados vários tipos de álcool. A quantidade da base precisa ser suficientemente pequena em relação à do álcool, mas se a quantidade for muito pequena, o andamento da reação se torna desfavoravelmente lento. Nas concretizações preferidas, utiliza-se uma solução na qual a razão de álcool para base é de 9:1. A quantidade de bicarbonato de t-burila precisa ser um equivalente ou mais do ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico, e, de preferência, é de 1,5 equivalentes do ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

Essa operação torna possível produzir éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico.

O éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico

sintetizado conforme dito acima é dissolvido em um solvente alcoólico, tal como etanol ou um solvente de éster-acetato, tal como éster-etila-acetato, e paládio suportado em carvão ativo (concentração: 10 p/p% ou mais em relação ao substrato) é adicionado à solução em uma atmosfera de hidrogênio para deixá-los reagir sob agitação à temperatura ambiente. A solução de reação é então filtrada em Celita, e o líquido filtrado é concentrado e purificado para produzir éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico (FIG. 2, Etapa 4).

O éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico

resultante é dissolvido em uma base, tal como piridina, seguido pela adição de anidrido trifluormetanosulfônico. Um composto-alvo, éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[((trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico, é
5 produzido adicionando-se água, um solvente orgânico tal como éter, e ácido, à solução resultante e purificando a camada orgânica (FIG. 3, Etapa 5).

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

Quando é sintetizado um composto no qual um
20 substituinte trialquilestanil é ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel de ciclobutano, um composto alcoólico do éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiciclobutano-1-carboxílico ou similar é oxidado em um composto de cetona ou aldeído, e o composto de cetona ou aldeído é
25 submetido a uma reação de Wittig usando um sal de fosfônio, tal como iodometileno de fosfônio para formar um haleto de vinila

na posição 3, seguido pela reação com um hidreto de trialquiltina. Um composto no qual um halogênio é ligado ao átomo de carbono na posição 3 pode ser obtido permitindo que o composto alcoólico descrito acima reaja com um haleto de hidrogênio ou
5 similar.

Quando é sintetizado um composto em que um substituinte alquiloxicarbonila diferente de um substituinte t-butoxicarbonila, um substituinte alqueniloxicarbonila ou um substituinte benziloxicarbonila é ligado ao grupo amino na
10 posição 1, a reação na etapa 3 descrita acima pode ser realizada usando alquilcloroformiatos, alquenilcloroformiatos ou benzilcloroformiatos, respectivamente, em vez de bicarbonato de t-butila. De forma similar, quando é sintetizado um composto no qual um substituinte imida cíclica é ligado ao grupo amino, vários
15 anidridos do ácido cíclico, como o anidrido ftálico, podem ser usados para a reação com o grupo amino na etapa 3 descrita acima. Um composto em que um substituinte imina aromática é ligado ao grupo amino pode ser sintetizado ao permitir que o benzaldeído tenha um substituinte para a reação com o grupo
20 amino na etapa 3. Compostos contendo outros grupos funcionais também podem ser sintetizados usando métodos conhecidos em combinação (Theodora W. Greene, "Protective groups in organic synthesis", 3rd edition, USA, Jon Wiley & Sons, Inc., 1999, pp. 531, 550-561, and 573-586).

25 Quando uma forma 1-propilester e uma forma isopropilester são sintetizadas, pode-se utilizar 1-propanol e

isopropanol, respectivamente, como o álcool para a reação na etapa 2 descrita acima.

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

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

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

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

10 O éster etílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorciclobutano-1-carboxílico anti- $[^{18}\text{F}]$ é desprotegido para produzir anti- $[^{18}\text{F}]$ FACBC como composto-alvo. A desproteção pode ser realizada, por exemplo, proporcionando uma condição ácida. A condição ácida pode ser
 15 proporcionada por vários métodos, como por exemplo, um método em que um ácido é adicionado a uma solução que contém éster etílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-fluorciclobutano-1-carboxílico anti- $[^{18}\text{F}]$. A quantidade de ácido a ser adicionada não precisa ser restrita, contanto que a quantidade
 20 possa oferecer uma condição ácida suficiente para a desproteção.

Os outros compostos da presente invenção além do composto descrito acima também podem ser usados como precursores de marcação de compostos marcados com halogênio radioativo de maneira similar à descrita acima.

25 Por exemplo, compostos em que um substituinte trialkilestanil é ligado ao átomo de carbono na posição 3 do anel

de ciclobutano podem ser misturados e reagidos com vários halogênios e oxidantes radioativos, dependendo do objetivo, de modo a produzir compostos marcados com halogênio radioativo. Os compostos em que um substituinte halogênio é ligado ao átomo de carbono na posição 3 podem ser marcados com um halogênio radioativo usando reação de deslocamento nucleofílico ou reação de troca isotópica. Quando a marcação com halogênio radioativo é realizada usando a reação de deslocamento nucleofílico, a seguinte reação de deslocamento pode ser efetuada.

Por exemplo, o halogênio ligado ao átomo de carbono na posição 3 é o iodo, o iodo pode ser deslocado pelo flúor, cloro ou bromo, quando o halogênio ligado ao átomo de carbono na posição 3 é o bromo, o bromo pode ser deslocado pelo cloro ou pelo flúor, e quando o halogênio ligado ao átomo de carbono na posição 3 é o cloro, o cloro pode ser deslocado pelo flúor. EXEMPLOS

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

As condições analíticas sob as quais a cromatografia gasosa foi realizada em cada Exemplo e Exemplo Comparativo foram como segue.

Dispositivos: GC-1700AF/aoc (fabricado pela Shimadzu Corporation)

Coluna: SPB-1 (fabricada pela SUPELCO, 30 m x 0,53 mm I.D., tamanho de partícula do empacotamento: 3 μ m)

Temperatura da coluna: 40°C (3,3 minutos) ->
90°C (0,5 minutos) (taxa de aumento de temperatura: 20°C/min)

Temperatura de entrada: 250°C

Temperatura do detector: 220°C

5 Gás de arraste: hélio

Razão de divisão: 1:10

Velocidade linear: 30 cm/seg

Exemplo 1

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

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

A sin-5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína foi sintetizada de acordo com o método descrito na literatura
15 (Jonathan McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666).

Uma solução de 72,8 g (correspondendo a 0,418 mol) de 3-benziloxiciclobutano-1-ona em 2,86 L de etanol foi adicionada gota a gota a uma solução preparada pela dissolução
20 de 397 g (correspondendo a 4,13 mol) de carbonato de amônio e 88,4 g (correspondendo a 1,65 mol) de cloreto de amônio em 2,86 L de água, e agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 121,0 g (correspondendo a 1,86 mols) de cianeto de potássio foram adicionados à mistura e agitados a 60°C durante a
25 noite. A solução de reação foi concentrada, e o sólido amarelo resultante foi lavado com 1,06 L de água para remover os sais. O

sólido foi sujeito à destilação azeotrópica com 927 mL de metanol e purificado pela cromatografia em coluna de gel de sílica (solvente de eluição: diclorometano/metanol = 98/2) para produzir 55,3 g de sin-5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína.

5 250 mL de solução de hidróxido de bário saturado foram adicionados a 6,15 g (correspondendo a 25 mmol) de sin-5-(3-benziloxiciclobutano)hidantoína e mantidos sob refluxo sob aquecimento em um banho de óleo a 114°C durante 24 horas ou mais. Em seguida, a análise TLC foi realizada
10 utilizando-se, como solventes móveis, dois tipos de sistemas: Clorofórmio/metanol = 5/1 (valor R_f da sin-hidantoína = em torno de 0,6) e clorofórmio/metanol = 95/1 (valor R_f da sin-hidantoína = por volta de 0,3), e o término da reação foi confirmado (por coloração com UV e ácido fosfomolibdico).

15 Após o término da reação ser confirmado, a solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, e cerca de 24 mL de 1 mol/mL ácido sulfúrico foram adicionados para neutralizar a solução de reação. Após a neutralização, a solução de reação foi adicionalmente agitada à temperatura ambiente
20 durante 5 minutos, e o precipitado formado foi removido por filtração. O líquido filtrado foi concentrado para produzir 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos.

Esterificação etílica (FIG. 1, Etapa 2)

25 5,67 g de ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico, que tinha sido totalmente

seco para remover a água, foram dissolvidos em 200 mL de etanol. A esta solução, 9,5 mL (correspondendo a 75 mmol) de trietilamina foram adicionados e resfriados a -78°C durante 20 minutos, e então 4,6 mL (correspondendo a 62,5 mmol) de cloreto tionila foram adicionados. A solução de reação foi agitada a 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente por 1 hora, seguido por aquecimento sob refluxo em um banho de óleo a 95°C durante a noite. O término da reação foi confirmado por análise TLC usando um solvente móvel de clorofórmio/metanol = 95/1 (valor R_f do composto-alvo = cerca de 0,6) (confirmado por coloração com UV e ácido fosfomolibdico). Após o término da reação ser confirmado, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir 7,64 g de éster etílico de ácido sin-1-amino-3-benziloxiciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos.

Adição de Boc (FIG. 1, Etapa 3)

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

reação ser confirmado, a solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida para produzir cristais brancos como um resíduo. Ao resíduo, 150 mL de acetato de etila resfriado e 150 mL de 0,5 mol/L de ácido clorídrico resfriado foram adicionados, agitados
5 em um banho de gelo por 5 minutos e deixados em repouso até ocorrer a separação. A camada orgânica foi extraída e lavada com 150 mL de água duas vezes, com 150 mL de uma solução aquosa saturada de hidrogênio carbonato de sódio, com 150 mL de água duas vezes e com 150 mL de solução salina saturada duas vezes
10 nesta ordem, seca com sulfato de sódio anídrico e concentrado sob pressão reduzida para produzir uma matéria oleosa amarela. Separadamente, a camada de água foi extraída e lavada com 150 mL de acetato de etila duas vezes, com 150 mL de água duas vezes e com 150 mL de solução salina saturada nesta ordem, seca
15 com anidrido de sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida para recuperar uma pequena quantidade de matéria oleosa amarela. Por meio dessas operações, 8,82 g de matéria oleosa amarelo-claro foram obtidos. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etila = 1/1) para
20 produzir 8,04 g (correspondendo a 23 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos. Desbenzilação (FIG. 2, Etapa 4)

A 8,04 g (correspondendo a 23 mmol) de ester etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxi-
25 ciclobutano-1-carboxílico, foram adicionados 150 mL de etanol e depois 960 mg de paládio suportado em carvão ativo (paládio a

10%) para efetuar a substituição por hidrogênio sob agitação à temperatura ambiente durante a noite. Após a reação, o paládio suportado em carvão ativo foi removido por filtração usando Celita, e o líquido filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para produzir 5,74 g de cristais brancos como resíduo. A reação foi investigada por análise TLC usando um solvente móvel de hexano/acetato de etila = 1/1 (valor R_f do composto-alvo da reação = cerca de 0,2) (confirmado por coloração com UV e ninidrina) para confirmar o término da reação. Em seguida, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etila = 1/1) para produzir 5,36 g (correspondendo a 20,7 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico como cristais brancos. Triflação (formação do triflato) (FIG. 3, Etapa 5)

2,07 g (8 mmol) de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico foram dissolvidos em 26 mL de piridina e agitados em um banho de gelo por 20 minutos. Em seguida, 2,0 mL (correspondendo a 12 mmol) de anidrido trifluormetanosulfônico foram adicionados e agitados por 30 minutos. A reação foi investigada por análise TLC usando um solvente móvel de hexano/éter dietílico = 1:1 (valor R_f do composto-alvo da reação = cerca de 0,6) (confirmado por coloração ninidrina) para confirmar o término da reação. Após confirmar o término da reação, 100 mL de água e 100 mL de éter foram adicionados à solução de reação, e a extração e

lavagem foram realizadas com 100 mL de 1 mol/L de ácido clorídrico duas vezes, com 100 mL de água duas vezes e com 100 mL de solução salina saturada duas vezes, nesta ordem. Após secagem com anidrido de sulfato de sódio, realizou-se
 5 concentração sob pressão reduzida para produzir 2,78 g de cristais amarelo-claros. A mistura de reação foi purificada por cromatografia em gel de sílica (hexano/éter dietílico = 3/1) para produzir cristais brancos, e os cristais brancos resultantes foram novamente recristalizados usando pentano/éter dietílico para
 10 produzir 1,84 g (correspondendo a 4,7 mmol) de éster etílico de ácido
 ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-
 [((trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico.

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

Aparelho de NMR utilizado: JNM-ECP-500 (fabricado pela JEOL, Ltd.)

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

¹³C-NMR (solvente: CDCl₃, frequência de ressonância: 125 MHz): δ172,60, 154,46, 118,48, 75,88, 51,97, 40,87, 28,29, 14,11.

25 Exemplo Comparativo 1

Anti-[^{18}F]FACBC foi sintetizado usando éster metílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[[(trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico como precursor para marcação, e foi realizada a medição do solvente residual no anti-[^{18}F]FACBC.

Éster metílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[[(trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico foi sintetizado de acordo com um método descrito numa publicação (Jonathan McConathy et al., Applied Radiation and Isotopes, 2003, 58, p.657-666).

O íon fluoreto [^{18}F] contendo H_2^{18}O (radioatividade: 3,27 GBq, valor corrigido no momento do início da síntese) foi deixado passar por uma coluna de troca aniônica para adsorver e coletar íon fluoreto [^{18}F] na coluna. Em seguida, uma mistura de uma solução aquosa de carbonato de potássio (133 mmol/L, 0,3 mL) e uma solução de 40 mg de Kryptfix 222 (sob nome comercial, fabricado pela Merck & Co., Inc.) em 1,5 mL de acetonitrila foi deixada passar pela mesma coluna para eluir o íon fluoreto [^{18}F].

O eluato foi aquecido a 110°C para evaporar a água, e foi sujeito à destilação azeotrópica com adição de acetonitrila (0,5 mL x 2), seguido pela evaporação à secura. Ao fluoreto [^{18}F] seco, uma solução de 30 mg de éster metílico de ácido 1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-[[[(trifluormetil)sulfonil)oxi]-ciclobutano-1-carboxílico em 1 mL de acetonitrila foi adicionada e aquecida a 85°C por 3 minutos. Em seguida, 4 mL de éter dietílico foram adicionados à solução e

mais 3 mL do mesmo foram adicionados duas vezes, e a mistura foi deixada passar Sep-PakSilica (sob nome comercial, fabricada pela Japan Waters) para produzir uma solução de um composto marcado com flúor[^{18}F] em acetonitrila/éter dietílico.

5 À solução obtida do composto marcado com flúor[^{18}F] em acetonitrila/éter dietílico, 1,5 mL de 4 mol/L de ácido clorídrico foi adicionado e aquecido a 120°C por 15 minutos para realizar a desproteção para produzir anti-[^{18}F]FACBC. O anti-[^{18}F]FACBC obtido foi sujeito à
10 cromatografia gasosa sob as condições descritas acima para determinar quantitativamente o metanol e o etanol. Conforme ilustrado na Tabela 1, o metanol foi detectado às concentrações de $17,4 \pm 0,6$ ppm.

15 Tabela 1 Análises quantitativas do metanol e do etanol

Solvente	Teor (ppm)		Média (ppm)	Desvio Padrão
Metanol	1	18,0	17,4	0,6
	2	17,1		
	3	17,0		
Etanol	1	não detectado		
	2	não detectado		
	3	não detectado		

Exemplo 2

Íon fluoreto[^{18}F] contendo H_2^{18}O
(radioatividade: 36,63 GBq, valor corrigido no momento do início

da síntese) foi deixado passar por uma coluna de troca aniônica para adsorver e coletar o íon fluoreto [^{18}F] na coluna. Em seguida, uma solução misturada de uma solução aquosa de carbonato de potássio (133 mmol/L, 0,3 mL) e uma solução de 40 mg de Kryptfix 222 (sob nome comercial, fabricado pela Merck & Co., Inc.) em 1,5 mL de acetonitrila foi deixada passar pela mesma coluna para eluir o íon fluoreto [^{18}F].

O eluato foi aquecido a 110°C para evaporar a água, e foi sujeito à destilação azeotrópica com adição de acetonitrila (0,5 mL x 2), seguido pela evaporação à secura. Ao fluoreto [^{18}F] seco, uma solução de 32 mg de éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)-ciclobutano-1-carboxílico obtido no Exemplo 1 em 1 mL de acetonitrila foi adicionada e aquecida a 85°C por 3 minutos. Em seguida, 4 mL de éter dietílico foram adicionados à solução e mais 3 mL do mesmo foram adicionados duas vezes, e a mistura foi deixada passar Sep-PakSilica (sob nome comercial, fabricada pela Japan Waters) para produzir uma solução de um composto marcado com flúor [^{18}F] em acetonitrila/éter dietílico.

À solução obtida do composto marcado com flúor [^{18}F] em acetonitrila/éter dietílico, 1,5 mL de 4 mol/L de ácido clorídrico foi adicionado e aquecido a 120°C por 15 minutos para realizar a desproteção para produzir anti- [^{18}F]FACBC. O anti- [^{18}F]FACBC obtido foi sujeito à cromatografia gasosa para determinar quantitativamente o metanol e o etanol. Conforme ilustrado na Tabela 2, não foi

detectado metanol, enquanto que o etanol foi detectado às concentrações de $24,1 \pm 0,8$ ppm.

Os resultados até agora confirmaram que o uso de um composto de acordo com a presente invenção como precursor para marcação torna possível impedir o metanol de remanescer no anti- $[^{18}\text{F}]$ FACBC sintetizado.

Tabela 2 Análises do metanol e do etanol

Solvente	Teor (ppm)		Média (ppm)	Desvio Padrão
Metanol	1	não detectado	-	-
	2	Não detectado		
	3	não detectado		
Etanol	1	24,5	24,1	0,8
	2	23,1		
	3	2,6		

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

O composto da presente invenção proporciona compostos orgânicos marcados com halogênio radioativo que são usados como radiofármacos em exames de medicina nuclear usando PET ou SPECT, e é útil no setor de radiofármacos.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

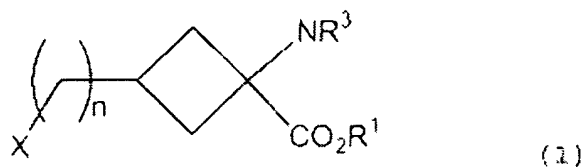
A FIG. 1 ilustra um esquema de síntese do éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-benziloxi-ciclobutano-1-carboxílico;

A FIG. 2 ilustra um esquema de síntese do éster etílico de ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-ciclobutano-1-carboxílico; e

5 do ácido sin-1-(N-(t-butoxicarbonil)amino)-3-
[((trifluormetil)sulfonil)oxi]ciclobutano-1-carboxílico.

REIVINDICAÇÕES

1. – Composto precursor para compostos orgânicos marcados com halogênio radioativo, caracterizado por ser representado pela seguinte fórmula (1):



5 em que n é um número inteiro igual a 0 ou de 1 a 4; R¹ é um substituinte etila, 1-propila ou isopropila; X é um substituinte halogênio ou um grupo representado por -OR²; R² é um substituinte ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou
10 cadeia ramificada com um a 10 átomos de carbono, substituinte trialquilestanil com 3 a 12 átomos de carbono, substituinte ácido fluorsulfônico ou substituinte ácido sulfônico aromático; e R³ é selecionado dentre o grupo que consiste de substituintes alquiloxicarbonil de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 7
15 átomos de carbono, substituintes alqueniloxicarbonil de cadeia linear ou cadeia ramificada com 3 a 7 átomos de carbono, substituintes benziloxicarbonil com 7 a 12 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte, substituintes alquilditiooxicarbonil com 2 a 7 átomos de carbono, substituintes
20 alquilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 6 átomos de carbono, substituintes alquenilamida de cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, substituintes benzamida com 6 a 11 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte, substituintes imido cíclico com

4 a 10 átomos de carbono, substituintes imino aromático com 6 a 11 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte, substituintes alquilamina de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 6 átomos de carbono, substituintes alquenilamina de
5 cadeia linear ou cadeia ramificada com 2 a 6 átomos de carbono, e substituintes benzilamina com 6 a 11 átomos de carbono que podem ser modificados com um substituinte.

2. – Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é um substituinte etila.

10 3. – Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que n é 0.

4. – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que X é $-OR^2$, em que R^2 é um substituinte ácido haloalquilsulfônico de cadeia
15 linear ou cadeia ramificada com um a 10 átomos de carbono, substituinte trialquilestanil com 3 a 12 átomos de carbono, substituinte ácido fluorsulfônico ou substituinte ácido sulfônico aromático.

5. – Composto, de acordo com a reivindicação
20 4, caracterizado pelo fato de que R^2 é um substituinte ácido haloalquilsulfônico com um a 10 átomos de carbono.

6. – Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é selecionado dentre o grupo que consiste de um grupo t-butoxicarbonila, um grupo aliloxicarbonila, um grupo ftalimida e
25 um substituinte N-benzilidenoamina.

Figura 1

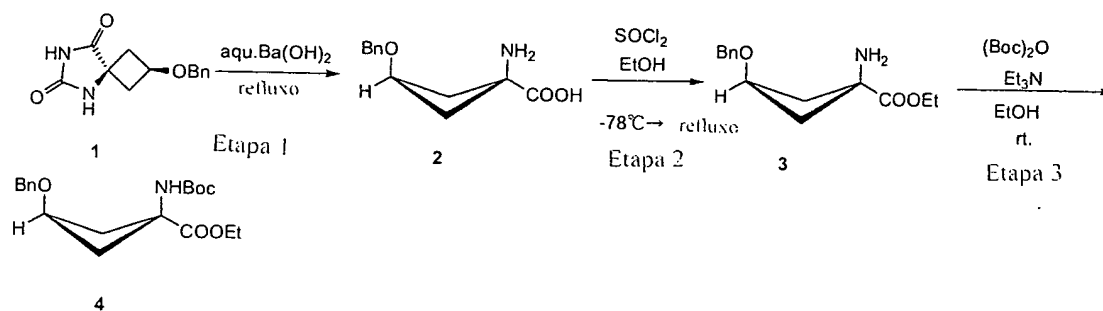


Figura 2

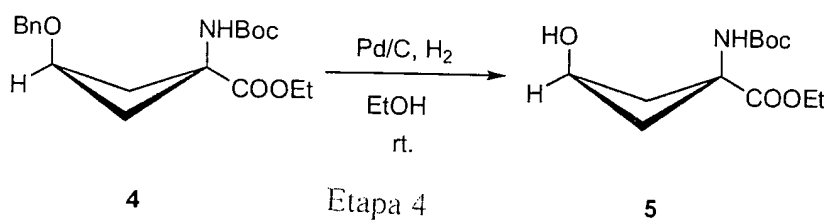
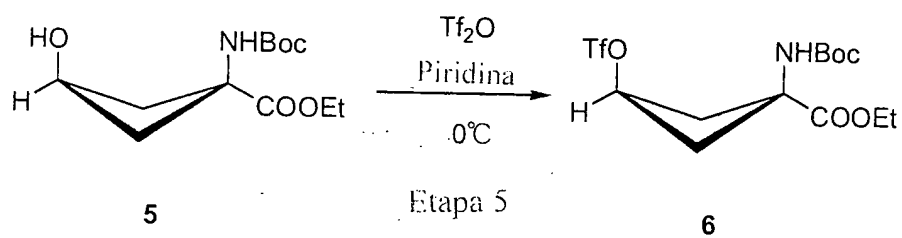


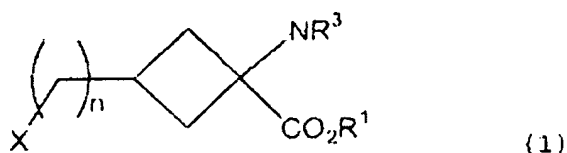
Figura 3



RESUMO

Patente de Invenção para “**COMPOSTO PRECURSOR DE COMPOSTO ORGÂNICO MARCADO COM HALOGÊNIO RADIOATIVO**”.

5 A presente invenção tem por objetivo oferecer um novo composto orgânico de aminoácidos que possa ser utilizado como composto precursor para marcação para compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo incluindo [^{18}F]FACBC, e que impeça o metanol de remanescer
 10 nos compostos de aminoácidos marcados com halogênio radioativo produzidos a partir dos mesmos. O novo composto orgânico de aminoácidos é um composto representado pela seguinte fórmula:



15 em que n é um número inteiro igual 0 ou de 1 a 4; R^1 é um substituinte etila, 1-propila ou isopropila; X é um substituinte halogênio ou um grupo representado por $-\text{OR}^2$; R^2 é um substituinte ácido haloalquilsulfônico de cadeia linear ou cadeia ramificada com um a 10 átomos de carbono, substituinte
 20 trialquilestanil com 3 a 12 átomos de carbono, substituinte ácido fluorsulfônico ou substituinte ácido sulfônico aromático; e R^3 é um grupo protetor.