



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

(21) BR 102015020840-5 A2

(22) Data do Depósito: 28/08/2015

(43) Data da Publicação: 20/03/2018



* B R 1 0 2 0 1 5 0 2 0 8 4 0 A

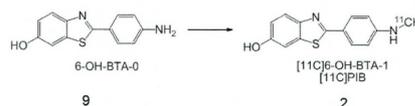
(54) **Título:** DERIVADOS BIFENIL-DISSULFETOS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, E PROCESSO PARA SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS.

(51) **Int. Cl.:** C07C 321/30; C07C 319/14; C07D 277/24; C07D 277/28; A61K 51/04

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, UNIÃO BRASILEIRA DE EDUCAÇÃO E ASSISTÊNCIA - UBEA/PUCRS

(72) **Inventor(es):** FELIPE LANGE COELHO; LEANDRA FRANCISCATO CAMPO; MARA LISE ZANINI

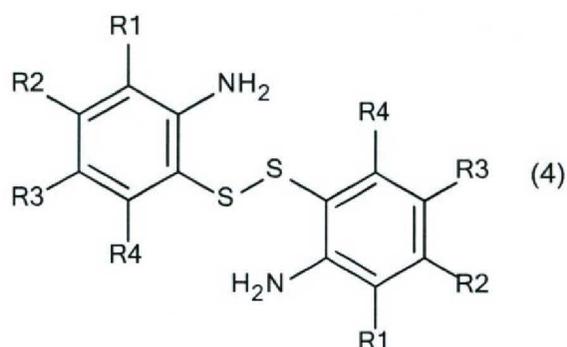
(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a um processo para a síntese de derivados bifenil-dissulfetos, e derivados bifenil-dissulfetos de fórmula (4): A presente invenção refere-se também a um processo para a síntese de derivados benzotiazólicos de fórmula (1): Tal composto é útil como precursor do radiofármaco [11C]6-OH-BTA-1 da fórmula (2) 2-(4-N-[11C] metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (Pittsburgh Compound B [11C]PIB), utilizado como agente de imagem molecular no diagnóstico da doença de Alzheimer através da técnica de tomografia por emissão de pósitron.



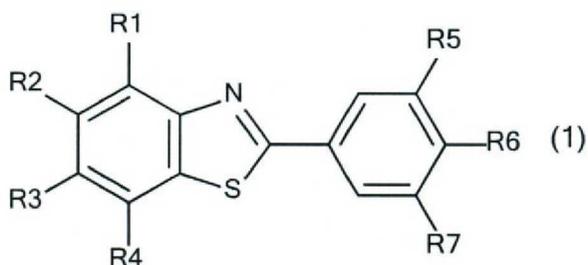
DERIVADOS BIFENIL-DISSULFETOS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, E PROCESSO
PARA SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS

Campo da Invenção

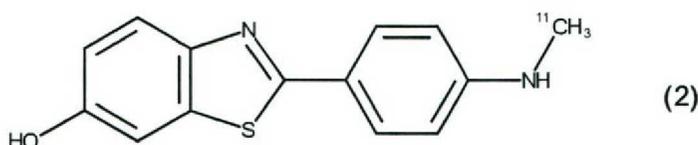
[001] A presente invenção refere-se a um processo para a síntese de derivados bifenil-dissulfetos, e derivados bifenil-dissulfetos de fórmula (4):



[002] A presente invenção refere-se também a um processo para a síntese de derivados benzotiazólicos de fórmula (1):



[003] Tal composto é útil como precursor do radiofármaco [^{11}C]6-OH-BTA-1 da fórmula (2) 2-(4-N- ^{11}C metilaminofenil)-6-hidroxi-benzotiazol (Pittsburgh Compound B - [^{11}C]PIB), utilizado como agente de imagem molecular no diagnóstico da doença de Alzheimer através da técnica de tomografia por emissão de pósitron.



[004] A presente invenção situa-se nos campos da Química, Farmacologia e Medicina.

Antecedentes da Invenção

[005] A Doença de Alzheimer afeta o funcionamento do cérebro de modo lento e progressivo, caracterizada pelo comprometimento de duas ou mais funções cognitivas como memória, linguagem, atenção, raciocínio lógico, julgamento, planejamento, habilidade visual e espacial. A Doença foi descrita em 1906, pelo médico Psiquiatra e Neurofisiologista alemão Alois Alzheimer, ao encontrar, estudando o cérebro de uma paciente falecida de 51 anos, uma atrofia generalizada das células em seu córtex cerebral, camada externa do cérebro que é relacionada às habilidades intelectuais. Tais alterações eram também encontradas em cérebros de idosos, só que estavam em maior quantidade e mais acentuadas no hipocampo, estrutura responsável pela formação de memórias. As células atrofiadas formavam emaranhados neurofibrilares e placas senis ou amiloides (principais biomarcadores), que matam neurônios e reduzem as zonas ativas de contato (sinapses) entre uma terminação nervosa e outros neurônios, células musculares ou células glandulares. As placas senis ou amiloides são compostas por agregados de peptídeos beta-amiloides, que são peptídeos com 39–43 aminoácidos, encontrados como produto no metabolismo da proteína precursora de amiloide (PPA). A PPA tem características estruturais semelhantes às proteínas de membrana: um extenso seguimento extracelular amino terminal e um curto seguimento intracelular carboxil terminal.

[006] Durante a evolução da doença de Alzheimer, as placas senis podem ser detectadas através do exame de tomografia por emissão de pósitrons (PET) acoplada a tomografia computadorizada (PET-CT) ao utilizar,

como agente de imagem, o radiofármaco 2-(4-N-[^{11}C]metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (Pittsburgh Compound B – [^{11}C]PIB). A PET e a PET-CT são técnicas de imagem *in vivo* que permitem a identificação não invasiva de processos fisiopatológicos do cérebro subjacentes a diversos transtornos psiquiátricos e neurológicos, que mapeiam com segurança processos neuroquímicos de interesse no cérebro, incluindo a densidade e a afinidade dos receptores pós-sinápticos como dopamina, serotonina e outros; de receptores pré-sinápticos desses neurotransmissores; de precursores como a L-DOPA e de enzimas que degradam os neurotransmissores. Tal abordagem tem fornecido informações bastante úteis sobre as anormalidades neuroquímicas envolvidas nos transtornos psiquiátricos e neurológicos, assim como auxiliando a elucidar o mecanismo de ação dos agentes farmacológicos comumente usados para tratar essas doenças.

[007] Os radiofármacos são preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica que, quando prontas para uso, contêm um ou mais radionuclídeos. A produção do radiofármaco inicia-se com a obtenção do radioisótopo, em um acelerador de partículas ciclotron. Em seguida, o radioisótopo é ligado a uma molécula, capaz de carrear o elemento radioativo a um local de interesse. Radionuclídeos são isótopos que emitem radiação. Quando esses elementos perdem sua capacidade de emitir radiação ocorre o decaimento nuclear. O decaimento pode ser:

[008] - α : Geralmente acontece com elementos que possuem número atômico maior que 82.

[009] – β , em três formas:

[010] 1) Emissão de nêutrons (β^-)

[011] 2) Emissão de pósitrons (β^+)

[012] 3) Captura de elétrons (EC)

[013] O pósitron é a antipartícula do elétron e, com eles, interage rapidamente, sofrendo aniquilação (transformação da matéria e da antimatéria em energia eletromagnética). Consiste num "elétron" de carga positiva. É o tipo

de radiação utilizada nos exames de PET. Apresenta carga +1 e spin 1/2, e sua massa é a mesma do elétron. Quando o pósitron é aniquilado com um elétron, a massa de ambos é totalmente transformada em fótons (radiação gama) ou outras partículas.

[014] A utilização do PIB como radiofármaco para as placas amiloides através da tecnologia PET-CT mostrou-se extremamente eficaz, sendo utilizado pela comunidade médica e científica como padrão-ouro para as imagens das placas amiloides no cérebro. O composto que foi pioneiro na marcação de peptídeos beta-amiloides foi a Thioflavin T (ThT), um tipo de tioflavinas, que são largamente aplicadas na marcação de peptídeos beta-amiloides. Embora este composto apresente alta afinidade para os peptídeos beta-amiloides, a sua captação no cérebro torna-se impedida pela presença de grupos funcionais de elevada polaridade. Por este motivo, mudanças estruturais foram feitas na Thioflavin T a fim de eliminar a sua carga positiva e conferir-lhe maior hidrofiliabilidade, o que deu origem ao composto 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA-0). Esse composto é o precursor para o radiofármaco [^{11}C]PIB, marcado com o radionuclídeo carbono-11, um radionuclídeo emissor de pósitrons. Dos compostos já desenvolvidos, o [^{11}C]PIB tem sido o mais estudado e aplicado em pesquisas médicas acerca da doença de Alzheimer, mostrando elevada retenção em áreas específicas tipicamente relacionadas à deposição de placas amiloides em pacientes portadores dessa doença.

[015] Ainda da família das tioflavinas, o Flutemetamol é um dos três compostos autorizados pela Food and Drug Administration (FDA) para analisar a presença de placas beta-amiloides no cérebro de seres humanos. Diversos compostos foram testados para esse fim onde se destacaram o [^{18}F]FDDNP, [^{11}C]SB-13 e [^{11}C]BF-227. O [^{18}F]FDDNP possui afinidade por placas amiloides em intensidade menor quando comparado ao [^{11}C]PIB, contudo, estudos revelam que esse composto também possui afinidade moderada pelos agregados compostos pela proteína Tau hiperfosforilada. Os compostos

[¹¹C]SB-13 e [¹¹C]BF-227, após mostrarem resultados promissores na marcação de amiloides, voltaram as atenções à família dos estilbenos para tal aplicação dando origem a outros dois radiomarcadores autorizados pelo FDA, o Florbetapir e o Florbetaben. Nenhum desses compostos possui afinidade maior do que o [¹¹C]PIB, porém, como são marcados com o radioisótopo flúor-18, que possui um tempo de meia-vida sete vezes maior, apresentam-se mais vantajosos quanto à usos clínicos e estudos.

[016] Compostos como o 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxi-benzotiazol (6-OH-BTA-0), pertencentes à classe dos 2-arilbenzotiazóis substituídos na posição 6, podem ser obtidos por meio de diferentes métodos. Um deles é através da condensação de *o*-aminotiofenóis com ácidos carboxílicos aromáticos em meio de ácido polifosfórico sob temperatura elevada. Outro método reportado na literatura envolve a ciclização oxidativa de tioamidas. Segundo MATHIS et al (Chester A. Mathis, Yanming Wang, Daniel P. Holt, Guo-Feng Huang, Manik L. Debnath, William E. Klunk J. Med. Chem. 2003, 46, 2740-2754) e CHEN et al (Chen, Y. K.; Senadi, G. C.; Lee, C. H.; Tsai, Y. M.; Chen, Y. R.; Hu, W. P.; Chou, Y. W.; Kuo, K. K.; Wang, J. J. Chem. Res. Toxicol. 2014, 27 (7), 1187-1198), a reação ocorre com o emprego de agentes oxidantes como o ferricianeto de potássio. 2-Arilbenzotiazóis também podem ser obtidos através de dissulfetos aromáticos. O método necessita de um agente que promova a clivagem das pontes de dissulfeto e em seguida a condensação com aldeídos ou ácidos carboxílicos. De acordo com AIELLO et al (Aiello, S.; Wells, G.; Stone, E. L.; Kadri, H.; Bazzi, R.; Bell, D. R.; Stevens, M. F. G.; Matthews, C. S.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D. J. Med. Chem. 2008, 51 (16), 5135-5139) e MORTIMER et al (Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. J. Med. Chem. 2006, 49 (1), 179-185), a utilização de fosfinas, por exemplo, a trifenilfosfina, é descrita para a síntese de 2-arilbenzotiazóis a partir de dissulfetos e aldeídos, com rendimentos moderados. A utilização da trifenilfosfina para a condensação com ácidos carboxílicos não resulta na formação do benzotiazol, sendo necessária

uma etapa anterior de conversão do ácido carboxílico em cloreto de ácido para que a reação seja promovida.

[017] Na busca pelo estado da técnica em literaturas científica e patentária foram encontrados os seguintes documentos que tratam sobre o tema:

[018] O documento de MATHIS et al (MATHIS, C. A. et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2740-2754) descreve a rota de síntese do reagente precursor do radiofármaco [¹¹C]PIB, o 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA-0), com quatro etapas partindo da reação entre a p-anisidina e o cloreto de p-nitrobenzoila para a formação da amida intermediária. A amida foi transformada na respectiva tioamida pelo emprego do reagente de Lawesson. A ciclização oxidativa da tioamida com ferricianeto de potássio leva a formação do 2-(4'-nitrofenil)-6-metoxibenzotiazol. A redução do grupo nitro deste intermediário pela ação do cloreto de estanho seguido da hidrólise da metoxila com tribrometo de boro leva ao produto 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol com 35% de rendimento global.

[019] O documento da University of Pittsburgh (US 2003/236391) protege um composto radioativo análogo da Tioflavina T, o PIB, além de seu processo, o qual é utilizado na tomografia por emissão de pósitrons para produzir uma imagem que mostra o acúmulo de placas senis em tecidos neuronais, envolvendo cinco etapas de processos químicos e seis reagentes tóxicos, os quais são: cloreto de p-nitrobenzoila, piridina, reagente de Lawesson, clorobenzeno, ferrocianeto de potássio e cloreto de estanho.

[020] O documento de VASSAR e CURLING (VASSAR, P. S., CURLING, C. F., Arch. Pathol. 1959, 68, 487-498) descreve o uso de Thioflavin T (ThT) como marcador de amiloides aplicados à histologia. Foi evidenciado através de testes *in vitro* que a Thioflavin T localizava-se seletivamente em depósitos de amiloides, os quais exibiam um expressivo aumento de fluorescência e comprovado que, após o contato da Thioflavin T com os

amiloides, havia mudanças significativas nos máximos de emissão e de absorção advindos da interação do marcador com os peptídeos.

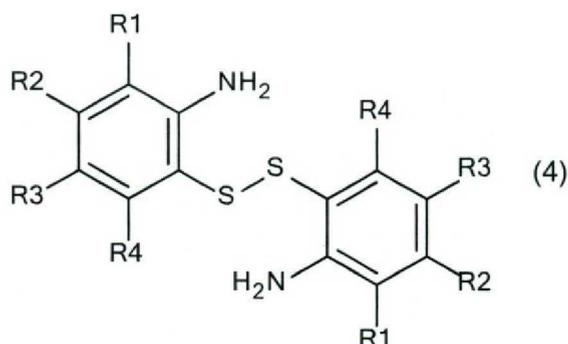
[021] No entanto, nenhum documento descreve uma rota de obtenção para o reagente químico utilizado na síntese do radiofármaco [^{11}C]PIB, o qual é utilizado como agente de imagem no diagnóstico da doença de Alzheimer através da técnica de tomografia por emissão de pósitron, que reduza o número de etapas de processos químicos e também o uso de tecnologias mais limpas pela utilização de um menor número de reagentes tóxicos.

[022] Assim, do que se depreende da literatura pesquisada, não foram encontrados documentos antecipando ou sugerindo os ensinamentos da presente invenção, de forma que a solução aqui proposta possui, aos olhos dos inventores, novidade e atividade inventiva frente ao estado da técnica.

[023] Desse modo, a presente invenção apresenta uma nova rota sintética que reduz de cinco para três etapas e faz uso de metodologias mais limpas com relação à literatura, uma vez que são utilizados os reagentes: ácido *p*-aminobenzóico, tolueno e tributílfosfina.

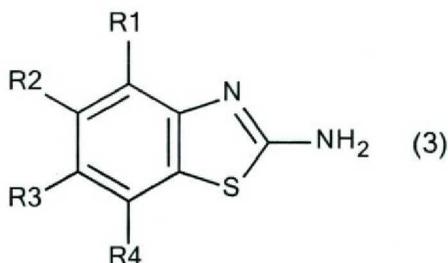
Sumário da Invenção

[024] Em um primeiro aspecto, a presente invenção descreve compostos bifenil-dissulfeto de acordo com a fórmula (4):



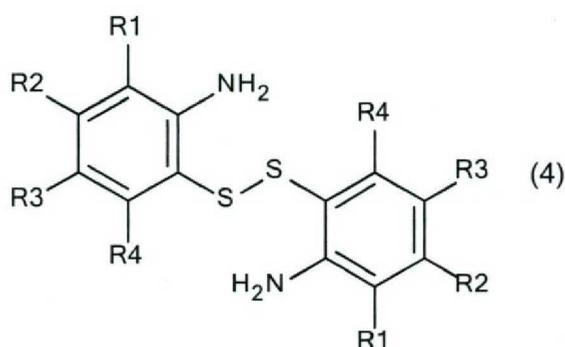
[025] Em um aspecto adicional a presente invenção descreve um processo de preparo de um composto bifenil-dissulfeto compreendendo as etapas de:

[026] a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



[027] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂; e

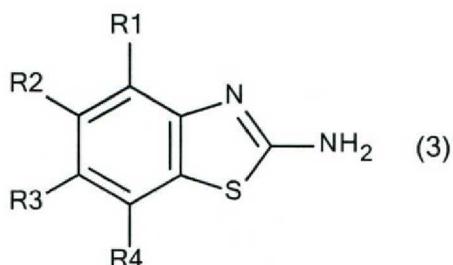
[028] b) dimerização na presença de agentes oxidantes gerando um composto de fórmula (4):



[029] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

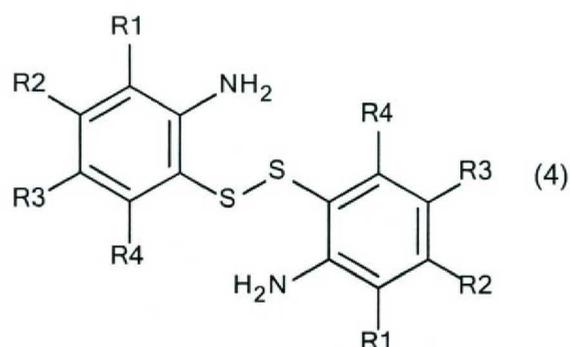
[030] Em um segundo aspecto, a presente invenção se refere a um processo de preparo de um composto de fórmula (1) compreendendo as etapas de:

[031] a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



[032] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

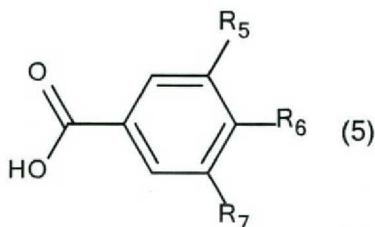
[033] b) dimerização na presença de agentes oxidantes gerando um composto de fórmula (4):



[034] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

[035] c) redução da ligação dissulfeto;

[036] d) ciclização e formação do anel tiazólico com um composto de fórmula (5) onde:



[037] onde R_5 , R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, NO_2 , NH_2 , NH-alquila, N-alquila, alquila, O-alquila ou NH-arila.

[038] O processo descrito acima compreende ainda etapas adicionais de proteção e desproteção de grupos funcionais em quaisquer dos grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 e/ou R_7 .

[039] O agente responsável pela abertura de anel é NaOH preferivelmente.

[040] O solvente preferivelmente usado para realizar a conversão do composto de fórmula (4), para formar o composto de fórmula (8), é o tolueno.

[041] O solvente preferivelmente usado para realizar a conversão do composto de fórmula (8), para formar o produto de fórmula (1), é o diclorometano.

[042] Dessa forma, a presente invenção descreve derivados benzotiazólicos de fórmula (1) e a obtenção de novos compostos intermediários presentes na síntese do pré-radiofármaco 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol, como composto de fórmula (9).

[043] Estes e outros objetos da invenção serão imediatamente valorizados pelos versados na arte e pelas empresas com interesses no segmento, e serão descritos em detalhes suficientes para sua reprodução na descrição a seguir.

Breve Descrição das Figuras

[044] A Figura 1 mostra a representação do composto 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA-0) (9) e do radiofármaco 2-(4-N-

[^{11}C]metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol ([^{11}C] PIB) (2), usado para marcação das placas beta-amilóides.

[045] A Figura 2 mostra a rota de síntese para o precursor 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA-0) (9). A rota sintética inicia com a hidrólise do 2-amino-6-metóxi-benzotiazol (6) em meio alcalino gerando o 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7). Na segunda etapa ocorre a clivagem do dissulfeto (7) empregando-se a tributilfosfina e posterior formação do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8) através da condensação com o ácido p-aminobenzóico (PABA) adicionado no meio reacional. A última etapa consiste na clivagem do éter metílico com tribrometo de boro, dando origem ao composto desejado 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (9).

[046] A figura 3 mostra a reação de obtenção do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7). A uma solução de NaOH 10,0 M (15 mL) foram adicionados 2,0 g do 2-amino-6-metoxibenzotiazol (6) (11,1 mmol). A mistura reacional permaneceu em refluxo sob agitação e atmosfera de nitrogênio por 24 h. Ao término da reação, a solução foi acidificada com HCl concentrado até pH 2 e filtrada. O filtrado foi neutralizado com K_2CO_3 e após 24 h o precipitado formado foi filtrado e seco, obtendo-se o 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7).

[047] A figura 4 mostra o espectro de RMN de ^1H do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7).

[048] A figura 5 mostra o espectro de RMN de ^{13}C -APT do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7).

[049] A figura 6 mostra a reação de obtenção do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8). A uma solução contendo 1,1 g do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7) (3,4 mmol) em tolueno (50 mL) foram adicionados 1,3 mL de PBU_3 (5,1 mmol) e agitou-se por 10 min. Em seguida, foram adicionados 0,5 g de ácido para-aminobenzóico (3,4 mmol) e a mistura reacional permaneceu em refluxo por 48h.

[050] A figura 7 mostra o espectro de RMN de ^1H do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8).

[051] A figura 8 mostra o espectro de RMN de ^{13}C -APT do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8).

[052] A figura 9 mostra a reação de obtenção do 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (9). A uma suspensão contendo 250 mg (1,0 mmol) do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8) em diclorometano (15 mL) foram adicionados 0,35 mL de BBr_3 e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 18h. Ao término deste período, adicionou-se 10 mL de HCl 5 % e em seguida neutralizada com solução saturada de Na_2CO_3 .

[053] A figura 10 mostra o espectro de RMN de ^1H do 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (9).

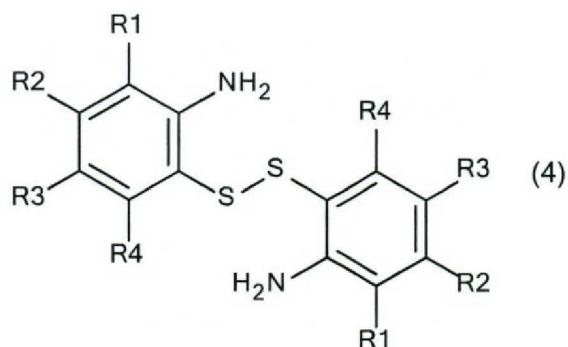
[054] A figura 11 mostra o espectro de RMN de ^{13}C -APT do 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (9).

Descrição Detalhada da Invenção

[055] Os exemplos aqui mostrados têm o intuito somente de exemplificar uma das maneiras de se realizar a invenção, contudo, sem limitar o escopo da mesma.

Derivado bifenil-dissulfeto de fórmula (4)

[056] A presente invenção descreve um novo composto de fórmula (4)



[057] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, $C(=O)$ (alquila), $C(=O)$ (O-alquila), O-alquila, O- CH_2 -O-alquila, $C(=O)$ (arila), $C(=O)$ (Oarila), NH_2 ou NO_2 ;

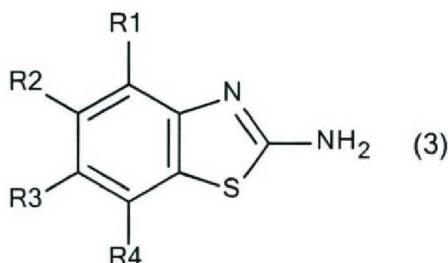
[058] Preferencialmente os grupos R_1 , R_2 e R_4 são hidrogênio e R_3 é OH ou OCH_3 .

Processo de preparo de um derivado bifenil-dissulfeto

[059] A presente invenção descreve um novo processo para a síntese do composto de acordo com a fórmula (4), conforme descrito acima.

[060] Especificamente o processo compreende as etapas de:

[061] a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



[062] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, $C(=O)$ (alquila), $C(=O)$ (O-alquila), O-alquila, O- CH_2 -O-alquila, $C(=O)$ (arila), $C(=O)$ (Oarila), NH_2 ou NO_2 ;

[063] b) dimerização na presença de agentes oxidantes;

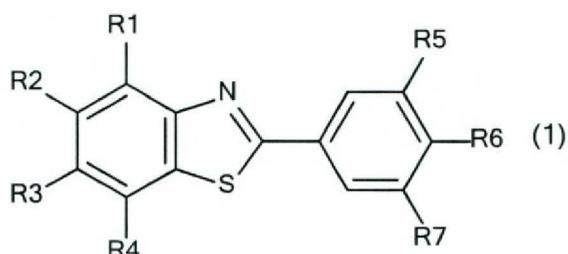
[064] Preferencialmente R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_7 são H, R_3 é OH ou OCH_3 e R_6 é NH_2 .

[065] Os agentes úteis na abertura do anel tiazólico da etapa a) são agentes capazes de alcalinizar o meio reacional. Exemplos não limitantes incluem NaOH e KOH.

[066] Os agentes úteis na formação do dímero (4), isto é, da formação da ligação dissulfeto são agentes oxidantes. Exemplos não limitantes de agentes oxidantes úteis na presente invenção incluem oxigênio e H_2O_2 .

Processo de preparo de um composto de fórmula (1)

[067] A presente invenção descreve um novo processo para a síntese de derivados benzotiazólicos (sendo o composto 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (6-OH-BTA-0) um desses possíveis compostos de acordo com a fórmula (1):



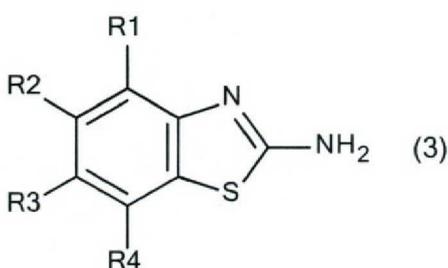
[068] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂; e

[069] onde R_5 , R_6 e R_7 são, independentemente hidrogênio, halogênio, OH, NO₂, NH₂, NH-alquila, N-alquila, alquila, O-alquila e NH-arila.

[070] a partir da clivagem redutiva das ligações de dissulfeto (S-S) do composto (4) *in situ* e posterior condensação com um ácido de fórmula (5).

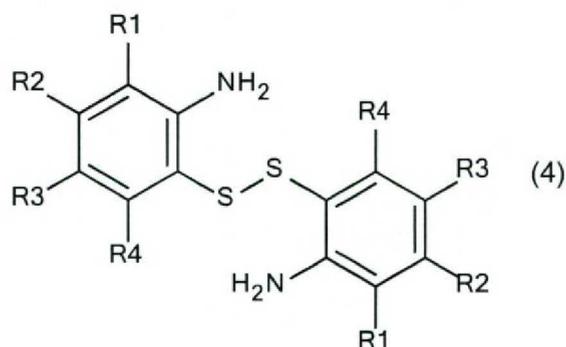
[071] Especificamente o processo compreende as etapas de:

[072] a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



[073] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

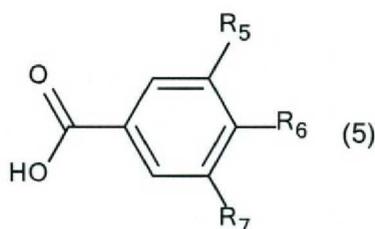
[074] b) dimerização na presença de agentes oxidantes gerando um composto de fórmula (4):



[075] onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, $C(=O)$ (alquila), $C(=O)$ (O-alquila), O-alquila, O- CH_2 -O-alquila, $C(=O)$ (arila), $C(=O)$ (Oarila), NH_2 ou NO_2 ;

[076] c) redução da ligação dissulfeto; e

[077] d) ciclização e formação do anel tiazólico com um composto de fórmula (5) onde:



[078] onde R_5 , R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, NO_2 , NH_2 , NH-alquila, N-alquila, alquila, O-alquila ou NH-arila.

[079] Preferencialmente R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_7 são H, R_3 é OH ou OCH_3 e R_6 é NH_2 .

[080] Os agentes úteis na abertura do anel tiazólico da etapa a) são agentes capazes de alcalinizar o meio reacional. Exemplos não limitantes incluem NaOH e KOH.

[081] Os agentes úteis na formação do dímero (4), isto é, da formação da ligação dissulfeto são agentes oxidantes. Exemplos não limitantes de agentes oxidantes úteis na presente invenção incluem oxigênio e H_2O_2 .

[082] Os agentes redutores úteis na etapa (c) são os agentes comumente utilizados na técnica. Preferencialmente utiliza-se a tributilfosfina.

[083] A etapa de ciclização é realizada no mesmo meio reacional que ocorre a redução do dímero (4). Após ocorrer a redução, adiciona-se o composto de fórmula (5), sendo o ácido p-aminobenzóico um composto preferencial e deixa-se 48 horas que é o tempo de ocorrer a ciclização.

[084] O novo processo, descrito acima, quando aplicado para a síntese do composto 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol, está apresentado na Figura 2. O processo inicia com a hidrólise do 2-amino-6-metóxi-benzotiazol (6) em meio alcalino, seguido de oxidação, gerando assim o dissulfeto 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (7). Na segunda etapa ocorre a redução do dissulfeto (7) empregando-se a tributilfosfina como agente redutor e posterior formação do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (8) através da condensação com o ácido p-aminobenzóico (PABA). A última etapa consiste na clivagem do éter metílico com tribrometo de boro, dando origem ao composto desejado 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (9).

[085] A utilização de dissulfetos na síntese de 2-arylbenzotiazóis foi o procedimento adotado nesta invenção com o objetivo de obter o sulfeto 5-metóxi-orto-aminotiofenol por clivagem redutiva das ligações do dissulfeto (7). O sulfeto 5-metóxi-orto-aminotiofenol não é comercial e por isso foi necessário realizar a sua síntese. Sulfetos como os orto-aminotiofenóis representam uma importante fonte de material de partida para a síntese de uma vasta gama de heterociclos como, por exemplo, benzotiazóis e benzotiazinas. Entretanto, a maioria dos métodos descritos para a preparação de tióis é ineficiente, apresentando baixos rendimentos ou mistura de produtos de difícil separação.

[086] Além disso, a preparação e purificação deste tipo de composto torna-se complicada em função da sua inerente falta de estabilidade, pois eles

facilmente formam dissulfetos como produto de oxidação. Tendo em vista as dificuldades de se trabalhar diretamente com determinados tióis, foram desenvolvidas diferentes metodologias que exploram a alta estabilidade dos dissulfetos no lugar dos tióis, em que se usam reações catalisadas por compostos organometálicos ou agentes redutores como o borohidreto de sódio.

[087] A clivagem das ligações de dissulfeto pela tributílfosfina ocorre através de substituição nucleofílica bimolecular sobre o dissulfeto formando um sulfeto desprotonado e um sal de fosfônio.

[088] Os espectros de RMN são registrados a 400 MHz para os espectros de prótons e a 100 MHz para os espectros de carbono.

[089] Os deslocamentos químicos são expressos em termos de δ ppm (padrão interno: TMS).

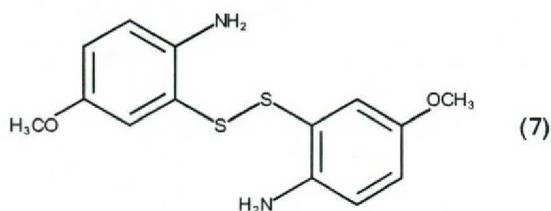
[090] As abreviações a seguir são usadas para quantificar os picos: singlete (s), dublete (d), dublete de dubletes (dd), triplete (t), quarteto (q), multiplete (m).

[091] Os espectros de IR são registrados em um aparelho FTIR Nicolet 6700 (Thermo ELECTRON CORPORATION)

Exemplo 1. Realização Preferencial.

[092] **Síntese do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (Figura 3)**

[093] A uma solução de NaOH 10,0 M (15 mL) foram adicionados 2,0 g do 2-amino-6-metoxibenzotiazol (11,1 mmol). A mistura reacional permaneceu em refluxo sob agitação e atmosfera de nitrogênio por 24 h. Ao término da reação, a solução foi acidificada com HCl concentrado até pH 2 e filtrada. O filtrado foi neutralizado com K_2CO_3 e após 24 h o precipitado formado foi filtrado e seco, obtendo-se o 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto.



[094] Rendimento = 60 %.

[095] Aspecto físico: Sólido amarelo.

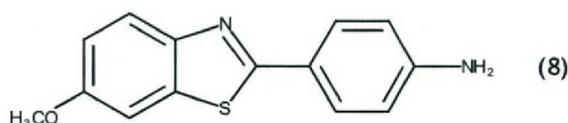
[096] IR (KBr, cm^{-1}) = 3342; 3358; 1483; 1283; 760.

[097] RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,53 (s, 3H); 5,02 (s, 2H); 6,61 (d, 1H); 6,70 (d, 1H); 6,76 (dd, 1H). (**Figura 4**)

[098] RMN de ^{13}C -APT (DMSO- d_6): δ = 150,6; 144,1; 119,1; 118,9; 117,6; 116,6; 55,7. (**Figura 5**)

Síntese do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol (**Figura 6**)

[099] A uma solução contendo 1,1 g do 1,2-bis-(5-metóxi-2-aminofenil)dissulfeto (3,4 mmol) em tolueno (50 mL) foram adicionados 1,3 mL de PBu_3 (5,1 mmol) e agitou-se por 10 min. Em seguida, foram adicionados 0,5 g de ácido p-aminobenzóico (3,4 mmol) e a mistura reacional permaneceu em refluxo por 48h. Ao término da reação, foram adicionados 40 mL de acetato de etila ao bruto reacional e o mesmo foi lavado com solução saturada de NaHCO_3 (2x45 mL) e depois com água deionizada (2x45 mL). A parte orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente foi removido em bomba de alto vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila/hexano (15:85) como eluente.



[100] Rendimento = 60 %.

[101] Aspecto físico: Cristal laranja avermelhado.

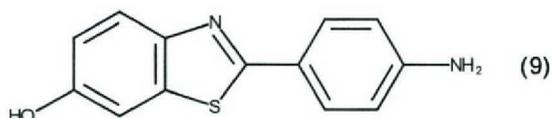
[102] IR (KBr, cm^{-1}): 3459; 3416; 1596; 1462; 1308; 1211.

[103] RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 3,81 (s, 3H); 5,79 (s, 2H); 6,66 (d, 2H); 7,04 (dd, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,69 (d, 2H); 7,77 (d, 1H). (**Figura 7**)

[104] RMN de ^{13}C -APT (DMSO- d_6): δ = 166,2; 157,2; 152,1; 148,7; 135,5; 128,8; 122,71; 120,8; 115,5; 114,1; 105,3; 56,1. (**Figura 8**)

Síntese do 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (**Figura 9**)

[105] A uma suspensão contendo 250 mg (1,0 mmol) do 2-(4'-aminofenil)-6-metoxibenzotiazol em diclorometano (15 mL) foram adicionados 0,35 mL de BBr_3 e a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 18h. Ao término deste período, adicionou-se 10 mL de HCl 5 % e em seguida neutralizada com solução saturada de Na_2CO_3 . O 2-(4'-aminofenil)-6-hidroxibenzotiazol foi extraído com acetato de etila (6x50 mL). As frações orgânicas foram combinadas, secas com Na_2SO_4 e o solvente foi removido em bomba de vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila/hexano (15:85) como eluente.



[106] Rendimento = 95 %.

[107] Aspecto físico: Sólido bege.

[108] IR (KBr, cm^{-1}): 3492; 3385; 1624.

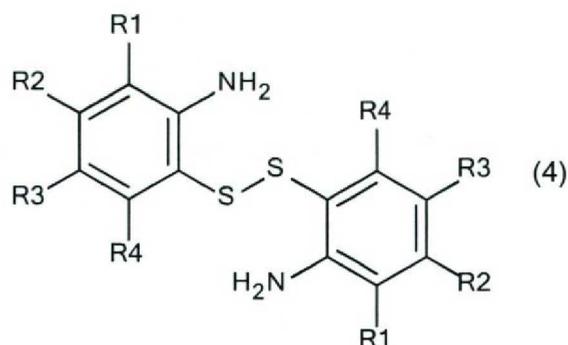
[109] RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ = 5,78 (s, 2H); 6,63 (d, 2H); 6,89 (dd, 1H); 7,30 (d, 1H); 7,65 (d, 2H); 7,68 (d, 1H); 9,68 (s, 1H, OH). **(Figura 10)**

[110] RMN de ^{13}C -APT (DMSO- d_6): δ = 165,0; 155,3; 151,9; 147,8; 135,5; 128,6; 122,8; 121,0; 115,9; 114,1; 107,1. **(Figura 11)**

[111] Os versados na arte valorizarão os conhecimentos aqui apresentados e poderão reproduzir a invenção nas modalidades apresentadas e em outras variantes, abrangidas no escopo das reivindicações anexas.

Reivindicações

1. DERIVADO BIFENIL-DISSULFETO **caracterizado por** ter estrutura de acordo com fórmula (4)

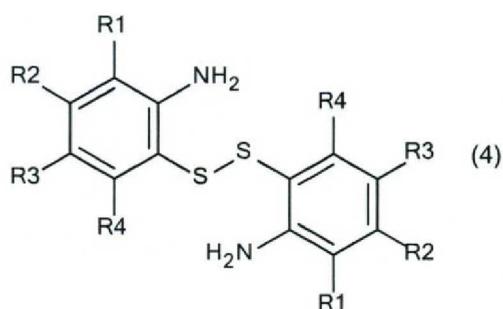


onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, $C(=O)$ (alquila), $C(=O)$ (O-alquila), O-alquila, O- CH_2 -O-alquila, $C(=O)$ (arila), $C(=O)$ (Oarila), NH_2 ou NO_2

2. DERIVADO de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R_1 ser hidrogênio, R_2 ser hidrogênio, R_3 ser OH e R_4 ser hidrogênio

3. DERIVADO de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** R_1 ser hidrogênio, R_2 ser hidrogênio, R_3 ser OCH_3 e R_4 ser hidrogênio

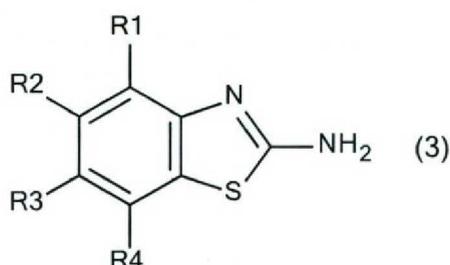
4. PROCESSO DE PREPARO DE UM DERIVADO BIFENIL-DISSULFETO com estrutura de acordo com a fórmula (4)



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, $C(=O)$ (alquila), $C(=O)$ (O-alquila), O-alquila, O- CH_2 -O-alquila,

C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂; **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



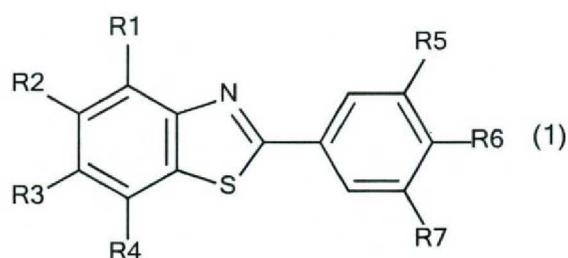
onde R₁, R₂, R₃ e R₄ são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂; e

b) dimerização na presença de agentes oxidantes

5. PROCESSO de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pela** abertura do anel tiazólico ocorrer em meio alcalino

6. PROCESSO de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** agente oxidante ser oxigênio e/ou H₂O₂

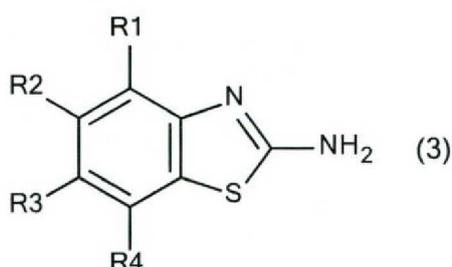
7. PROCESSO DE PREPARO DE UM DERIVADO BENZOTIÁZÓLICO de acordo com a fórmula (1):



onde R₁, R₂, R₃ e R₄ são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂; e onde R₅, R₆ e R₇ são, independentemente hidrogênio, halogênio, OH, NO₂, NH₂, NH-alquila, N-

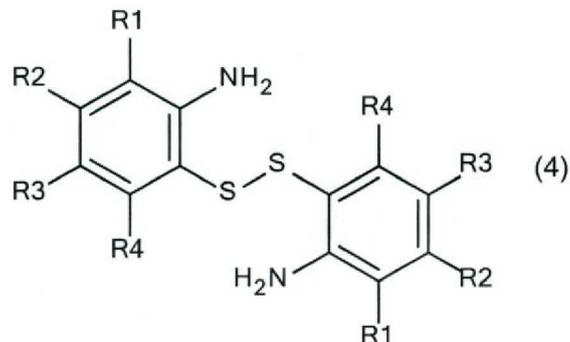
alquila, alquila, O-alquila e NH-arila; **caracterizado por** compreender as etapas de:

a) abertura do anel tiazólico de um composto de fórmula (3):



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

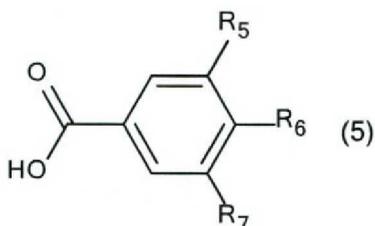
b) dimerização na presença de agentes oxidantes gerando um composto de fórmula (4):



onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, arila, alquila, C(=O)(alquila), C(=O)(O-alquila), O-alquila, O-CH₂-O-alquila, C(=O)(arila), C(=O)(Oarila), NH₂ ou NO₂;

c) redução da ligação dissulfeto; e

d) ciclização e formação do anel tiazólico com um composto de fórmula (5):



onde R_5 , R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, OH, NO_2 , NH_2 , NH-alquila, N-alquila, alquila, O-alquila ou NH-arila

8. PROCESSO de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pela** abertura do anel tiazólico ocorrer em meio alcalino

9. PROCESSO de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** agente oxidante ser oxigênio e/ou H_2O_2

10. PROCESSO de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado pelo** agente redutor ser a tributílfosfina

11. PROCESSO de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** compreender etapas opcionais de proteção e/ou desproteção de grupos funcionais

12. PROCESSO de acordo com a reivindicação 7, onde R_1 , R_2 , R_4 , R_5 e R_7 são H, R_3 é OH ou OCH_3 e R_6 é NH_2

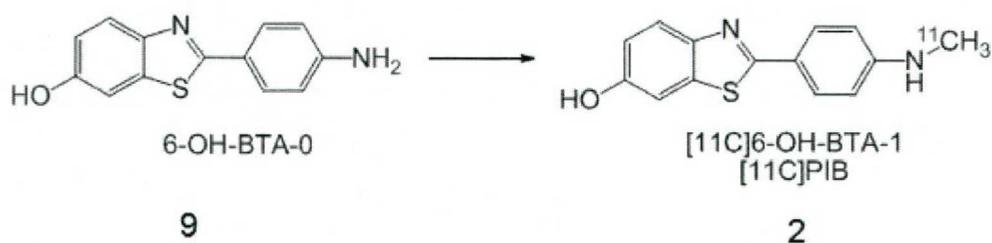
FIGURAS

Figura 1

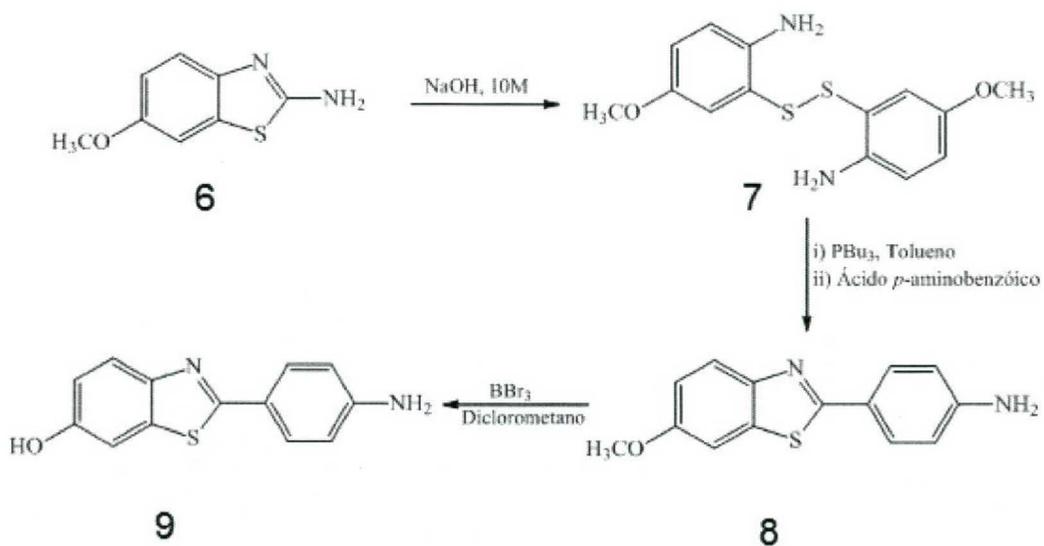


Figura 2

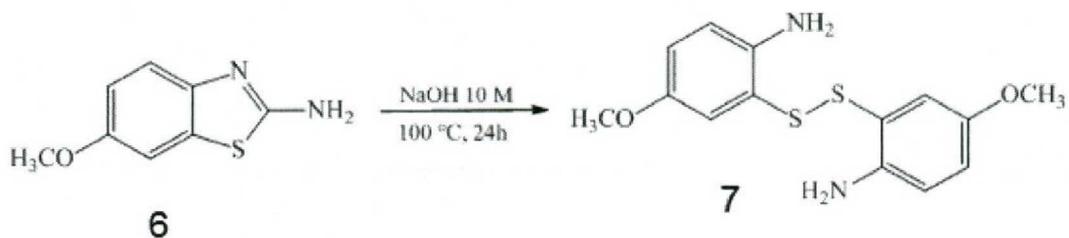


Figura 3

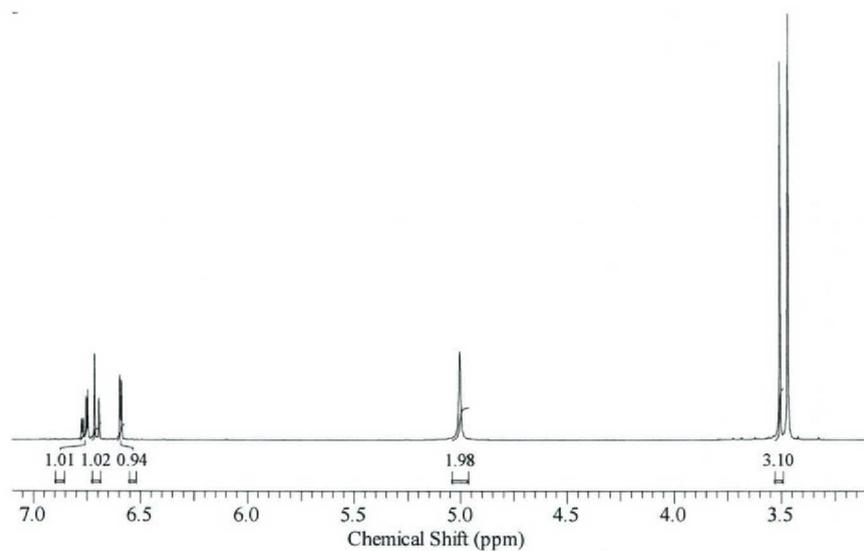


Figura 4

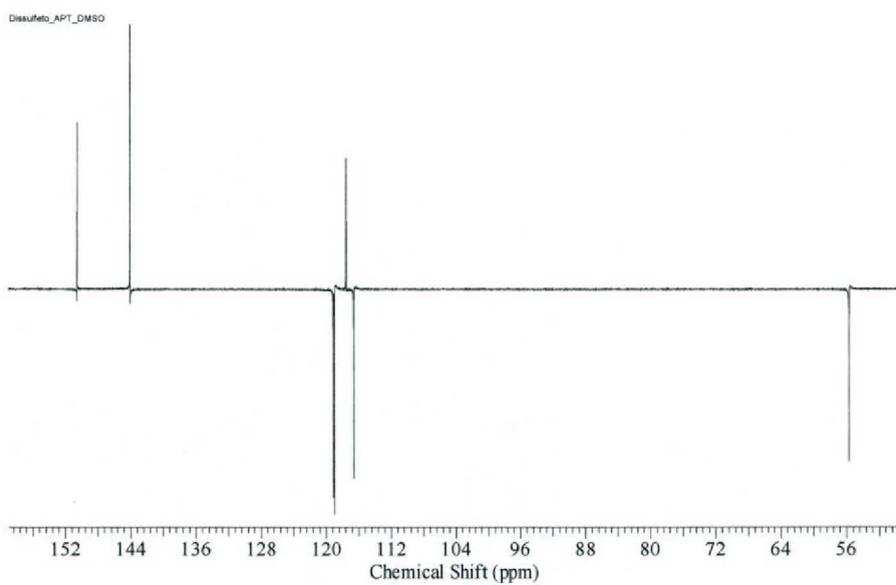


Figura 5

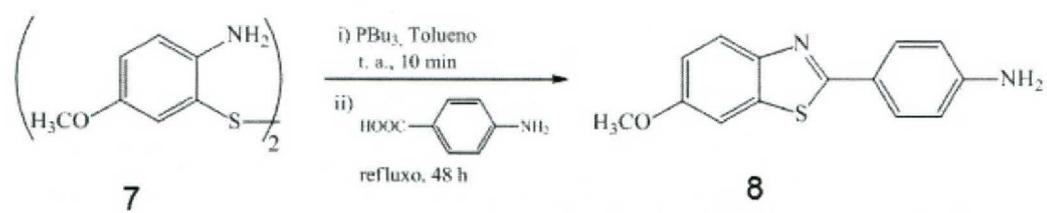


Figura 6

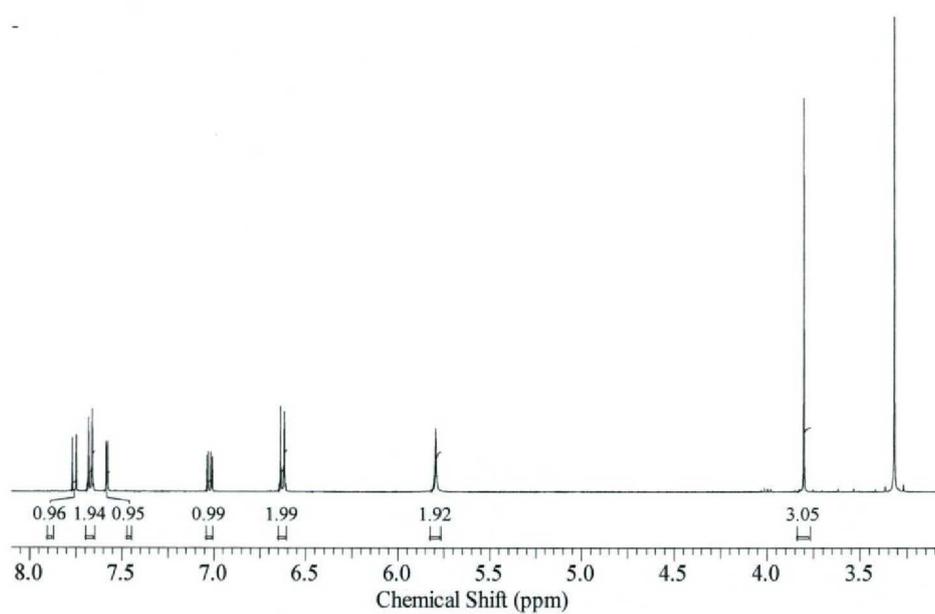


Figura 7

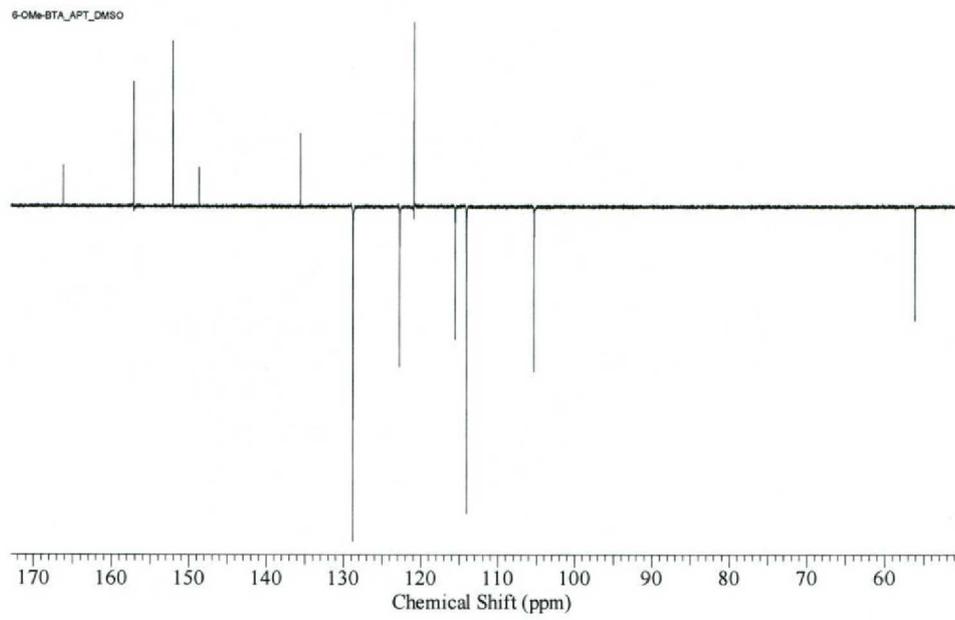


Figura 8

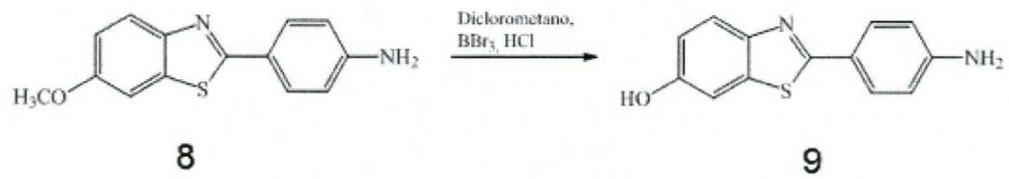


Figura 9

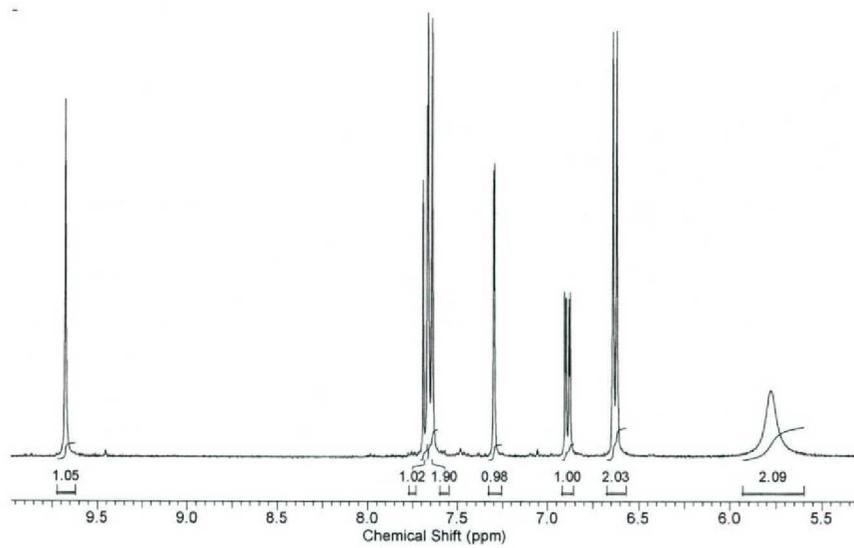


Figura 10

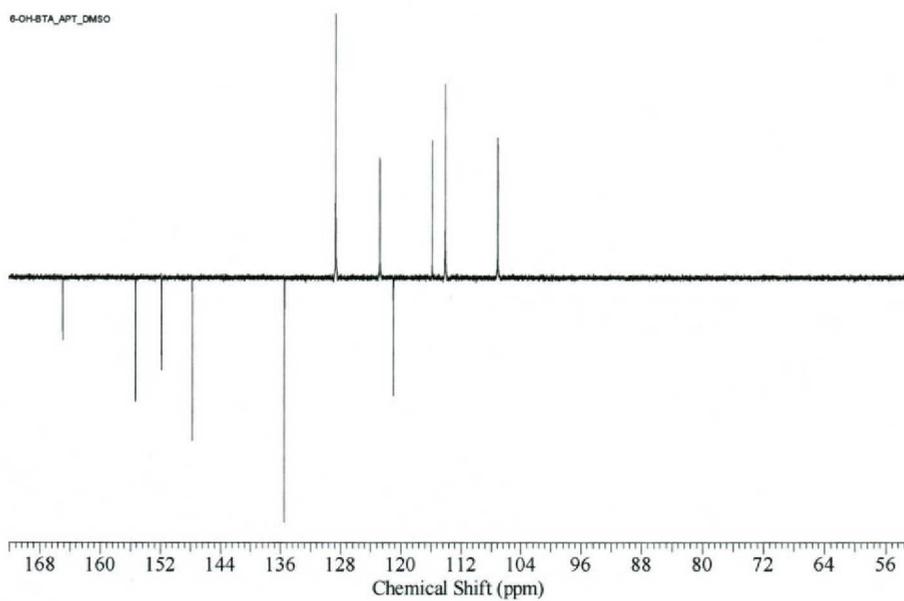
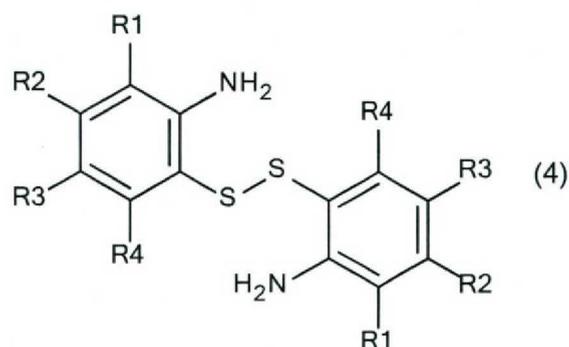


Figura 11

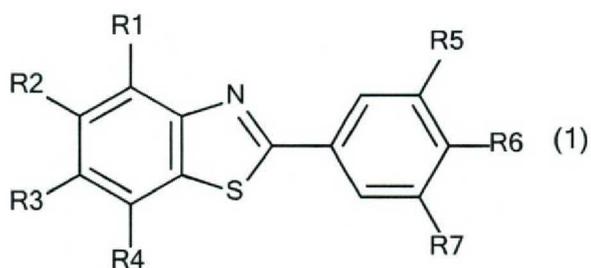
Resumo

DERIVADOS BIFENIL-DISSULFETOS, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, E PROCESSO PARA SÍNTESE DE DERIVADOS BENZOTIAZÓLICOS

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese de derivados bifenil-dissulfetos, e derivados bifenil-dissulfetos de fórmula (4):



A presente invenção refere-se também a um processo para a síntese de derivados benzotiazólicos de fórmula (1):



Tal composto é útil como precursor do radiofármaco [^{11}C]6-OH-BTA-1 da fórmula (2) 2-(4-N- ^{11}C)metilaminofenil)-6-hidroxibenzotiazol (Pittsburgh Compound B – [^{11}C]PIB), utilizado como agente de imagem molecular no diagnóstico da doença de Alzheimer através da técnica de tomografia por emissão de pósitron.