



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 927**

51 Int. Cl.:
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 67/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05811192 .3**
96 Fecha de presentación : **14.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1824800**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Procedimiento de uso de la síntesis de marcaje interno con monóxido de carbono [¹¹C] de ésteres marcados con ¹¹C mediante carbonilación fotoinducida de radicales libres.**

30 Prioridad: **17.12.2004 US 637079 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **GE HEALTHCARE LIMITED**
Amersham Place
Little Chalfont Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es: **Langstrom, Bengtuppsala;**
Kihlberg, Toruppsala y
Itsenko, Oleksiy

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 359 927 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de uso de la síntesis de marcaje interno con monóxido de carbono [^{11}C] de ésteres marcados con ^{11}C mediante carbonilación fotoinducida de radicales libres

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para el uso de marcaje interno con monóxido de carbono-isótopo. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para producir una mezcla de gas enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C] y usar la mezcla de gas producida en la síntesis de marcaje interno mediante carbonilación fotoinducida. Los ésteres radiomarcados se proporcionan usando yoduros de alquilo o arilo y alcoholes como precursores.

Antecedentes de la invención

10 En varios estudios in vivo no invasivos con frecuencia se usan trazadores marcados con radionúclidos de emisión de positrones de vida corta (p. ej., ^{11}C , $t_{1/2}=20,3$ min) en combinación con tomografía de emisión de positrones (PET). Dada la radioactividad, las cortas semividas y las cantidades submicromolares de las sustancias marcadas se requieren procedimientos sintéticos extraordinarios para la producción de estos trazadores. Una parte importante de la elaboración de estos procedimientos es el desarrollo y la manipulación de nuevos precursores marcados con ^{11}C . Esto no solo es importante para marcar nuevos tipos de compuestos sino también para incrementar la posibilidad de marcar un compuesto dado en diferentes posiciones.

20 Durante las últimas dos décadas, la química de carbonilación usando monóxido de carbono se ha desarrollado significativamente. El desarrollo reciente de procedimientos tales como las reacciones de acoplamiento carbonilativas catalizadas con paladio y procedimientos de carbonilación usando fotoirradiación en ausencia de un catalizador metálico (Nagahara y col. J. Am. Chem. Soc. 1997; 119: 5465-6) han proporcionado herramientas suaves y eficientes para la transformación del monóxido de carbono ^{12}C en diferentes compuestos de carbonilo.

25 Las reacciones de carbonilación usando monóxido de carbono [^{11}C] tienen un valor principal para la síntesis con PET-trazador porque las sustancias biológicamente activas a menudo contienen grupos o funcionalidades que pueden derivar de un grupo carbonilo. Las síntesis son tolerantes a la mayoría de los grupos funcionales, lo que significa que se pueden ensamblar complejos bloques de construcción en la etapa de carbonilación para dar el compuesto diana. Esto es particularmente valioso en la síntesis con PET-trazador en la que sustratos no marcados deben combinarse con el precursor marcado lo más tarde posible en la secuencia de reacción, con el fin de disminuir el tiempo de síntesis y, por tanto, optimizar el rendimiento radioquímico sin corregir.

30 Cuando los compuestos se marcan con ^{11}C , normalmente es importante maximizar la radioactividad específica. Con el fin de conseguirlo se debe minimizar la dilución isotópica y el tiempo de síntesis. La dilución isotópica del dióxido de carbono atmosférico puede ser sustancial cuando se usa dióxido de carbono ^{11}C en una reacción de marcaje. Debido a la baja reactividad y concentración atmosférica del monóxido de carbono (0,1 ppm frente a $3,4 \times 10^4$ ppm para CO_2 , este problema se reduce con las reacciones que usan monóxido de carbono [^{11}C].

35 La síntesis de monóxido de carbono [^{11}C] a partir de dióxido de carbono [^{11}C] usando una columna caliente que contiene agentes reductores tales como cinc, carbono o molibdeno se ha descrito anteriormente en varias publicaciones. Aunque el monóxido de carbono [^{11}C] fue uno de los primeros compuestos marcados con [^{11}C] en aplicarse en experimentos con trazadores en seres humanos, no ha sido hasta hace poco que se ha encontrado algún uso práctico en la producción de trazadores-PET. Una razón de esto es la baja solubilidad y la relativamente lenta velocidad de reacción del monóxido de carbono [^{11}C] que produce una baja eficiencia de atrapamiento en el medio de reacción. El procedimiento general usando precursores tales como yoduro de metilo [^{11}C], cianuro de hidrógeno [^{11}C] o dióxido de carbono [^{11}C] es transferir la radiactividad en una fase de gas y atrapar la radioactividad llevando la corriente de gas por un medio de reacción. Hasta hace poco este ha sido el único procedimiento accesible para manejar el monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis con marcaje. Con este enfoque, cabe esperar que la parte principal de la síntesis con marcaje con monóxido de carbono [^{11}C] proporcione un rendimiento muy bajo o falle completamente.

45 Sólo hay unos pocos ejemplos de síntesis con marcaje con ^{11}C con utilidad práctica usando técnicas de presión alta (> 30 MPa). En general, se pueden utilizar presiones altas para incrementar las velocidades de reacción y minimizar las cantidades de reactivos. Un problema con este enfoque es cómo limitar el precursor marcado en un reactor pequeño de presión alta. Otro problema es la construcción del reactor. Si se usa un tipo de columna habitual (es decir, un cilindro con tubos fijados a cada extremo), la fase de gas realmente quedará excluida de forma eficiente de la fase de líquido durante la presurización. El motivo es que la fase de gas, en forma contraída, escapará a los tubos fijados y lejos de la cantidad principal del reactivo líquido. La técnica de atrapamiento en frío se usa mucho en la manipulación de precursores marcados con ^{11}C , particularmente en el caso del dióxido de carbono [^{11}C]. No obstante, el procedimiento sólo se ha realizado en una única etapa y el compuesto marcado siempre se ha liberado en una corriente continua de gas simultánea al calentamiento del atrapamiento el frío. Además, el volumen del material usado para atrapar el compuesto marcado ha

sido relativamente grande en relación con el sistema al que se ha transferido el compuesto marcado. Por tanto, la opción de usar esta técnica para la concentración radical del compuesto marcado y la miniaturización de los sistemas de síntesis no se ha explorado. Esto es especialmente digno de mención en vista del hecho de que la cantidad de compuesto marcado con ^{11}C normalmente está en el intervalo de 20-60 nmol.

5 Recientes desarrollos técnicos para la producción y uso de monóxido de carbono [^{11}C] ha hecho de éste un compuesto útil en la síntesis de marcaje. El documento WO 02/102711 describe un sistema y un procedimiento para la producción y uso de una mezcla de gas enriquecida con monóxido de carbono isótopo a partir de una mezcla de gas dióxido de carbono-isótopo. El monóxido de carbono [^{11}C] puede obtenerse en rendimiento radioquímico alto a partir de dióxido de carbono [^{11}C] producido por ciclotrón y se puede usar para dar compuestos diana con una radioactividad específica alta. Este reactor supera las dificultades enumeradas con anterioridad y es útil en la síntesis de compuestos marcados con ^{11}C usando monóxido de carbono ^{11}C en reacciones mediadas por paladio o selenio. Con dichos procedimientos se puede marcar una amplia gama de compuestos de carbonilo (Kihlberg, T.; Langstrom, B. J. *Org. Chem.* 1999, 9201-9205; Kihlberg, T.; Langstrom, B. J., *J. Labelled Compd Radiopharm.* 2001,44 (Suppl. 1), 8990-2). Sin embargo, el uso de reacciones mediadas por metales de transición está restringido por problemas relacionados con la reacción de competición de eliminación de β -hidruro, que excluye, o al menos restringe considerablemente, la utilización de electrófilos orgánicos que tengan hidrógeno en la posición β . Por tanto, una limitación de las reacciones mediadas por metales de transición es que la mayoría de los haluros de alquilo no se podrían usar como sustratos debido a la reacción de eliminación de β -hidruro. Un modo de sortear este problema es usar química de radicales libres sobre la base de la irradiación con luz de haluros de alquilo. Anteriormente, los inventores han tenido éxito en el uso de la química de radicales libres para la carbonilación de yoduros de alquilo usando aminas para dar amidas marcadas. No obstante, el intento de dar ésteres marcados de forma análoga (usando alcoholes como reactantes en lugar de aminas) supone un reto por la baja reactividad de los alcoholes en estas condiciones de reacción (normalmente, los rendimientos de los ésteres en comparación con los de las amidas son del orden de 10 a 100 veces menores). Por tanto, existe la necesidad de un procedimiento para usar la carbonilación fotoinducida de radicales libres con alcoholes de reacción débil para sortear el problema con la eliminación de β -hidruros para complementar las reacciones mediadas por paladio y proporcionar estructuras diana con rendimiento alto para incrementar de forma adicional la utilidad del monóxido de carbono [^{11}C] en la preparación de trazadores PET útiles.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis con marcaje, que comprende:

- 30 (a) proporcionar un montaje de reactor de UV que comprende una cámara de reacción a presión alta, una fuente de luz UV focalizada con una guía lumínica, en la que la guía lumínica se usa para proporcionar fotoirradiación de una mezcla de reacción a través de una ventana en la cámara de reacción,
- (b) disolver o hacer reaccionar una base con un alcohol o una solución de alcohol en otro disolvente,
- 35 (c) añadir un yoduro de alquilo o arilo a la solución de la etapa (b) para dar un volumen de reacción que se va a marcar,
- (d) introducir una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C] en la cámara de reacción del montaje de reactor de UV a través de la entrada de gas,
- (e) introducir dicho volumen del reactivo a alta presión en la cámara de reacción a través de la entrada de líquido,
- 40 (f) activar la fuente de luz UV focalizada y esperar un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis con marcaje y
- (g) recoger el éster marcado de la cámara de reacción.

El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo un sistema para síntesis, que comprende: un montaje de reactor de UV que comprende una cámara de reacción a presión alta, una fuente de luz UV focalizada con una guía lumínica, en la que la guía lumínica se usa para proporcionar fotoirradiación de una mezcla de reacción a través de una ventana en la cámara de reacción, del mismo, en el que la fotoirradiación de la fuente lumínica, que se encuentra a distancia de la cámara de reacción, se emite a través de la ventana de la cámara de reacción.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra un diagrama de flujo del procedimiento de acuerdo con la presente invención

La Fig. 2 es una vista esquemática de una producción de monóxido de carbono [^{11}C] y el sistema de marcaje usado en el procedimiento de la presente invención.

La Fig. 3 es la vista transversal de la cámara de reacción.

La Fig. 4 es una vista de la fuente de luz UV focalizada.

La Fig.5 muestra cómo la cámara de reacción, el agitador magnético y la fuente de luz UV focalizada están dispuestos en el montaje de reactor de UV.

5 Las Fig. 6a y 6b muestran formas de realización alternativas de una cámara de reacción adecuadas para llevar a cabo el procedimiento de la invención.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para el uso de monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis con marcaje que supere los inconvenientes de la técnica anterior. Esto se consigue mediante el procedimiento que se reivindica en la invención.

10 Una ventaja con dicho procedimiento es que se puede conseguir la conversión casi cuantitativa del monóxido de carbono [^{11}C] en productos marcados.

15 Con el presente procedimiento hay otras ventajas adicionales. La técnica de alta presión permite usar disolventes de bajo punto de ebullición, como éter dietílico, a temperaturas altas (p. ej., 200°C). El uso de un sistema cerrado que consiste en materiales que evitan la difusión de gas aumenta la estabilidad de los compuestos sensibles y podría ser ventajoso también con respecto a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Se consiguen también otras ventajas en cuanto a que el compuesto marcado resultante está altamente concentrado y que la miniaturización del sistema de síntesis facilita la automatización, síntesis y purificación rápidas y optimización de la radioactividad específica a través de la minimización de la dilución isotópica.

20 Más importante es que se abren posibilidades de síntesis completamente nuevas, como pone de ejemplo la presente invención.

A continuación se describirán formas de realización de la invención con referencia a las figuras.

La Fig.1 muestra un diagrama de flujo del procedimiento de acuerdo con la invención, que comprende, en primer lugar, la producción de una mezcla de gas enriquecida como monóxido de carbono [^{11}C] y, en segundo lugar, un procedimiento de síntesis con marcaje. Más detalladamente, la parte de producción del procedimiento comprende las etapas de:

- 25
- Proporcionar dióxido de carbono [^{11}C] en un gas vehículo adecuado de un tipo que se describirá con detalle más adelante.
 - Convertir el dióxido de carbono [^{11}C] en monóxido de carbono [^{11}C] introduciendo dicha mezcla de gas en un dispositivo reactor que se describirá con detalle más adelante.
 - Eliminar los restos de dióxido de carbono [^{11}C] introduciendo la mezcla de gas convertido en un dispositivo de eliminación de dióxido de carbono en el que el dióxido de carbono [^{11}C] queda atrapado pero no el monóxido de carbono [^{11}C] ni tampoco el gas vehículo. El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono se describirá con detalle a continuación.
 - Atrapar el monóxido de carbono [^{11}C] en un dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono, en el que el monóxido de carbono [^{11}C] queda atrapado pero no dicho gas vehículo. El dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono se describirá con detalle a continuación.
 - Liberar dicho monóxido de carbono [^{11}C] de dicho dispositivo de atrapamiento de modo que se consiga un volumen de mezcla de gas enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C].
- 30
- 35

La etapa de producción puede además comprender una etapa de cambiar el gas vehículo por la mezcla inicial de gas dióxido de carbono [^{11}C] si la mezcla de gas dióxido de carbono [^{11}C] está compuesta por dióxido de carbono [^{11}C] y un primer gas vehículo no adecuado como gas vehículo por monóxido de carbono debido a propiedades moleculares parecidas o similares, tales como nitrógeno. Con más detalle, la etapa de proporcionar dióxido de carbono [^{11}C] en un segundo gas vehículo adecuado tal como He, Ar, comprende las etapas de:

40

- Introducir la mezcla de gas de dióxido de carbono [^{11}C] a través de un dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono, en el que el dióxido de carbono [^{11}C] queda atrapado pero no dicho primer gas vehículo. El dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono se describirá con detalle a continuación.
 - Lavar dicho dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono con dicho segundo gas vehículo adecuado para eliminar los restos de dicho primer gas vehículo.
 - Liberar dicho dióxido de carbono [^{11}C] atrapado en dicho segundo gas vehículo adecuado.
- 45

La etapa de síntesis con marcaje que puede seguir a la etapa de producción utiliza la mezcla de reacción enriquecida con dióxido de carbono [^{11}C] como reactante de marcaje. Más detalladamente, la etapa de síntesis con marcaje comprende las etapas de:

- 5 • Proporcionar un montaje de reactor de UV que comprende una fuente de luz UV focalizada y una cámara de reacción de alta presión que tiene una entrada de reactivo líquido y una entrada de reactante de marcaje en una superficie inferior del mismo. En una forma de realización preferida, el montaje de reactor de UV comprende además un agitador magnético y una barra agitadora magnética. En otra forma de realización preferida, el montaje de reactor de UV comprende además una carcasa protectora y una placa sobre la que se pueden montar la cámara de reacción, la guía de luz UV focalizada y el agitador magnético. El montaje de reactor de UV y la cámara de reacción se describirán con detalle más adelante.
- 10 • Proporcionar un volumen del reactivo que se va a marcar. El volumen del reactivo se puede preparar en las etapas siguientes: 1. Disolver o hacer reaccionar una base con un alcohol o una solución de un alcohol en otro disolvente; 2. Añadir yoduro de alquilo o arilo a la solución de la etapa 1 para formar un volumen del reactivo lo más tarde posible antes de su introducción en la cámara de reacción de alta presión. Más adelante se proporcionarán la definición y ejemplos de base.
- 15 • Introducir la mezcla de gas enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C] en la cámara de reacción a través de la entrada del reactivo para marcaje.
- introducir dicho reactivo líquido a alta presión en la cámara de reacción a través de la entrada de reactivo líquido,
- 20 • Poner en funcionamiento la fuente de luz UV focalizada y esperar un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis con marcaje.
- Recoger la solución del éster marcado de la cámara de reacción

La etapa de esperar un tiempo predeterminado puede además comprender ajustar la temperatura de la cámara de reacción de modo que se potencie la síntesis con marcaje.

25 La Fig. 2 muestra de forma esquemática una producción de dióxido de carbono [^{11}C] y un sistema de marcaje de acuerdo con la presente invención; El sistema está compuesto por tres bloques principales, cada uno de los cuales gestiona una de las tres etapas principales del procedimiento de producción y marcaje:

El bloque A se usa para cambiar el gas vehículo por una mezcla inicial de gas dióxido de carbono [^{11}C], si la mezcla de gas dióxido de carbono [^{11}C] está compuesta por dióxido de carbono [^{11}C] y un primer gas vehículo no adecuado como gas vehículo por monóxido de carbono.

30 El bloque B se usa para realizar la conversión de dióxido de carbono [^{11}C] en monóxido de carbono [^{11}C] y purificar y concentrar la mezcla de gas monóxido de carbono [^{11}C].

El bloque C se usa para realizar la síntesis con marcaje de monóxido de carbono [^{11}C].

35 Normalmente, el bloque A es necesario debido al hecho de que el dióxido de carbono [^{11}C] habitualmente se produce usando la reacción $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en un gas diana que contiene nitrógeno y 0,1% de oxígeno, se bombardea con protones 17 MeV, de modo que la mezcla inicial de dióxido de carbono [^{11}C] comprende nitrógeno como gas vehículo. No obstante, en comparación con el monóxido de carbono, el nitrógeno muestra ciertas similitudes en las propiedades moleculares que dificulta separarlos entre sí, por ejemplo en un dispositivo de atrapamiento o similar, de modo que es difícil incrementar la concentración de monóxido de carbono [^{11}C] en dicha mezcla de gas. En su lugar, gases vehículo adecuados pueden ser helio, argón o similar. El bloque A también se puede usar para cambiar la presión del gas vehículo (p. ej., de 0,1 a 0,4 MPa), en el caso de que el sistema externo no tolere la presión de gas necesaria en los bloques B y C. En una forma de realización alternativa, la mezcla de gas inicial de dióxido de carbono [^{11}C] está compuesta por dióxido de carbono [^{11}C] y un primer gas vehículo que es muy adecuado como gas vehículo para el monóxido de carbono, de modo que el bloque A se puede simplificar o incluso excluir.

45 De acuerdo con una forma de realización preferida (Fig. 2), el bloque A está compuesto por una primera válvula V1, un dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8 y una segunda válvula V2.

La primera válvula V1 tiene una entrada para dióxido de carbono 10 conectada a una fuente de mezcla de gas dióxido de carbono [^{11}C] 12, una entrada para el gas vehículo 14 conectada a una fuente de gas vehículo adecuado 16, tal como helio, argón y similares. La primera válvula V1 tiene además una primera salida 18 conectada a una primera entrada 20 de la segunda válvula V2, y una segunda salida 22 conectada al dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8. La 50 válvula V1 se puede accionar en dos modos A, B, en el modo A la entrada para dióxido de carbono está conectada a la primera salida 18 y la entrada del gas vehículo 14 está conectada a la segunda salida 22, y en el modo B, la entrada para dióxido de carbono 10 está conectada a la segunda salida 22 y la entrada del gas vehículo 14 está conectada a la primera

salida 18.

Además de primera entrada 20, la segunda válvula V2 tiene una segunda entrada 24 conectada al dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8. La segunda válvula V2 tiene además una salida de residuos 26 y una salida de producto 28 conectada a una entrada de producto 30 del bloque B. La válvula V2 se puede accionar en dos modos A, B, en el modo A la primera entrada 20 está conectada a la salida de residuos 26 y la segunda entrada 24 está conectada a la salida de producto 28, y en el modo B la primera entrada 20 está conectada a la salida de producto 28 y la segunda entrada 24 está conectada a la salida de residuos 26.

El dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8 es un dispositivo en el que el dióxido de carbono queda atrapado pero no dicho primer gas vehículo, del que el dióxido de carbono atrapado puede liberarse después de un modo controlado. Preferentemente, esto puede conseguirse usando una trampa fría, tal como una columna que contiene un material que, en estado frío (p. ej., a -196°C como en nitrógeno líquido o -186°C como en argón líquido), atrapa de forma selectiva dióxido de carbono y, en estado caliente (p. ej., a $+50^{\circ}\text{C}$) libera el dióxido de carbono atrapado. (En este texto, la expresión "trampa fría" no se restringe al uso de criogénicos. Por tanto, están incluidos los materiales que atrapan el compuesto tóxico a temperatura ambiente y lo liberan a una temperatura mayor). Un material adecuado es porapac Q®. El comportamiento de de atrapamiento de una columna de porapac está relacionado con las interacciones dipolo-dipolo o, posiblemente, con las interacciones de Van der Waal. Dicha columna 8 está formada, preferentemente, de modo tal que el volumen del material de atrapamiento sea lo suficientemente grande como para atrapar de forma eficiente ($>95\%$) el dióxido de carbono [^{11}C] y lo bastante pequeño como para no prolongar la transferencia del dióxido de carbono atrapado al bloque B. En el caso de porapac Q® y un flujo de 100 ml de nitrógeno/min, el volumen deberá ser 50-150 μl . El enfriamiento y calentamiento del dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8 puede además disponerse de forma que se realice como un procedimiento automático, por ejemplo, bajando de forma automática la columna hacia el nitrógeno líquido y transfiriéndolo de ahí a una disposición de calentamiento.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la Fig. 2, el bloque B está compuesto por un dispositivo reactor 32 en el que el dióxido de carbono [^{11}C] se convierte en monóxido de carbono [^{11}C], un dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34, una válvula de comprobación 36 y un dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38, todos ellos conectados en línea.

En la forma de realización preferida, el dispositivo reactor 32 es un horno reactor que comprende un material que, cuando se calienta a los intervalos de temperatura correctos convierte dióxido de carbono [^{11}C] en monóxido de carbono [^{11}C]. Se puede usar un amplio abanico de materiales diferentes con la capacidad de convertir el dióxido de carbono en monóxido de carbono, por ejemplo cinc o molibdeno o cualquier otro elemento o compuesto con propiedades reductoras similares. Si el dispositivo reactor 32 es un horno de cinc, se debe calentar hasta 400°C y es importante que la temperatura se regule con precisión elevada. El punto de fusión del cinc es 420°C y el horno de cinc pierde rápidamente su capacidad para transformar el dióxido de carbono en monóxido de carbono cuando la temperatura alcanza más de 410°C , probablemente debido a las propiedades modificadas de la superficie. El material debe ser eficiente en relación con su cantidad para garantizar que se puede usar una cantidad pequeña, que minimizará el tiempo necesario para transferir la radioactividad desde el dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8 al posterior dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38. La cantidad de material en el horno deberá ser lo suficientemente grande como para garantizar una semivida práctica para el horno (al menos varios días). En el caso de los granulados de cinc, el volumen deberá ser de 100-1000 μl .

El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 se usa para eliminar restos de dióxido de carbono [^{11}C] de la mezcla de gas que sale del dispositivo reactor 32. En el dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 queda atrapado el dióxido de carbono [^{11}C] pero no el monóxido de carbono [^{11}C] ni el gas vehículo. El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 puede estar compuesto por una columna que contenga ascarite® (es decir, hidróxido sódico sobre sílice). El dióxido de carbono [^{11}C] que no ha reaccionado en el dispositivo reactor 32 está atrapado en esta columna (reacciona con hidróxido sódico y se convierte en carbonato sódico), mientras que el monóxido de carbono [^{11}C] la atraviesa. La radioactividad en el dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 se monitoriza, un valor alto indica que el dispositivo reactor 32 no está funcionando adecuadamente.

Como el dispositivo de atrapamiento del dióxido de carbono 8, el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38 tiene un estado de atrapamiento y de liberación. En el estado de atrapamiento, el monóxido de carbono [^{11}C] queda atrapado de forma selectiva, pero no dicho gas vehículo y, en estado de liberación, dicho monóxido de carbono [^{11}C] atrapado se libera de una forma controlada. Preferentemente, esto puede conseguirse usando una trampa fría, tal como una columna que contiene sílice que atrapa de forma selectiva el monóxido de carbono en estado frío por debajo de -100°C , por ejemplo a -196°C como en nitrógeno líquido o a -186°C como en argón líquido y libera el monóxido de carbono atrapado en estado caliente (p. ej., a $+50^{\circ}\text{C}$). Como la columna de porapac, el comportamiento de de atrapamiento de la columna de sílice está relacionado con las interacciones dipolo-dipolo o, posiblemente, con las interacciones de Van der Waal. La capacidad de la columna de sílice para atrapar monóxido de carbono [^{11}C] se reduce si el helio, que transporta la radioactividad, contiene nitrógeno. Un fundamento es que, dado que las propiedades físicas del nitrógeno son similares a las del monóxido de carbono, el nitrógeno compite con el monóxido de carbono por los sitios de atrapamiento sobre el sílice.

De acuerdo con la forma de realización preferida de la Fig. 2, el bloque C está compuesto por una primera y una segunda válvula V3 y V4 de la cámara de reacción, una válvula de reactivo V5, un bucle de inyección 70 y una válvula de disolvente V6, y el montaje de reactor de UV 51 que comprende una lámpara UV 91, un espejo cóncavo 92 y una cámara de reacción 50.

5 La primera válvula V3 de la cámara de reacción tiene una entrada para mezcla de gas 40 conectada al dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38, una posición de detención 42, una salida de recogida 44, una salida para residuos 46 y un puerto de conexión 48 de la cámara de reacción conectado a una entrada para gas 52 de la cámara de reacción 50. La primera válvula V3 de la cámara de reacción tiene cuatro modos de acción A a D. El puerto de conexión
10 48 de la cámara de reacción está en modo A conectado a la entrada para mezcla de gas 40, en modo B está conectado a la posición de detención 42, en modo C está conectado a la salida de recogida 44 y en modo D está conectado a la salida para residuos 46.

La Fig.3 muestra la cámara de reacción 50 (micro-autoclave) que tiene una entrada para gas 52 y una entrada para líquido 54, que están dispuestas de modo que terminan en la superficie inferior de la cámara. La entrada para gas 52 también se puede usar como salida de producto después de finalizado el marcaje. Durante la operación, la mezcla de gas enriquecido con monóxido de carbono [^{11}C] se introduce en la cámara de reacción 50 a través de la entrada de gas 52, donde
15 después de que el reactivo líquido a presión alta entra en la cámara de reacción 50 a través de la entrada para líquido 54. Las Fig. 6a y 6b muestra vistas esquemáticas de dos cámaras de reacción preferidas 50 en sección transversal. La Fig. 6a es una cámara cilíndrica que es bastante fácil de producir, mientras que la cámara esférica de la Fig. 6b es la forma de realización más preferida, ya que la proporción entre el área de superficie y el volumen de la cámara se minimiza más.
20 Una proporción entre el área de superficie y el volumen mínima optimiza la recuperación de producto marcado y minimiza las posibles reacciones con el material de la superficie. Debido a la construcción en "campana de buzo" de la cámara de reacción 50, tanto la entrada para gas 52 como la entrada para líquido 54 pasan a llenarse de líquido y la cámara de reacción 50 se llena desde la parte inferior hacia arriba. Por tanto, el volumen de gas que contiene el monóxido de carbono [^{11}C] queda atrapado y da un contacto eficiente con el mezcal de reacción. Dado que la presión final del líquido es aproximadamente 80 veces mayor que la presión original del gas, el volumen final del gas será inferior al 2% del volumen de líquido de acuerdo con las leyes de los gases. Por tanto, tendrá como resultado un seudossistema de una fase. En la presente solicitud, la expresión "seudossistema de una fase" significa un volumen cerrado con una proporción entre el área de superficie pequeña y el volumen que contiene >96% de líquido y <4% de gas a presiones superiores a 20 MPa. En la mayoría de las síntesis, la transferencia del monóxido de carbono desde la fase de gas a la fase de líquido probablemente
25 no sea la etapa limitante de la velocidad. Después de finalizado el marcaje, el volumen marcado se transfiere casi cuantitativamente de la cámara de reacción mediante la presión interna a través de la entrada para gas/salida del producto 52 y la primera válvula V3 de la cámara de reacción en la posición C.

En una forma de realización específica, la Fig. 3 muestra una cámara de reacción fabricada de terminales de la columna de acero inoxidable (Valco™) 101. Está equipada con una ventana de zafiro 102, que es un material duro transparente a radiación UV de longitud de onda corta. La ventana se presiona entre dos lavadores de Teflón 103 dentro del terminal de la columna perforada para que el reactor sea hermético a presiones altas. La medición de la temperatura se puede conseguir con el termopar 104 unido mediante soldadura 105 al lado externo del reactor. Un agitador magnético (no mostrado) lleva la pequeña barra de agitación mecánica revestida con teflón 106 al interior de la cámara de reacción. El agitador magnético se puede fijar contra la parte inferior de la cámara de reacción. La distancia entre el agitador magnético
35 y el reactor debería ser mínima.

La Fig. 4 muestra una fuente de luz UV focalizada comercial 110 (por ejemplo, Hamamatsu Lightningcure™ LC5), que es un ejemplo de fuentes de luz UV focalizada que se pueden usar en la presente invención. La fuente de luz 110 tiene, necesariamente, medios de operar y controlar la fotoirradiación que se produce de la fuente de luz disponible en el fabricante (Hamamatsu Photonics K.K.). Por tanto, un operador puede ajustar fácilmente la intensidad y la duración de tiempo de la fotoirradiación. La fuente de luz 110 puede controlarse externamente con un ordenador, que proporciona una posibilidad para automatizar el montaje de reactor. La fotoirradiación se libera en el vaso de reacción a través de una guía lumínica flexible, que es un accesorio de Hamamatsu Lightningcure™ LC5. Por tanto, la fuente de luz 110 puede colocarse a la distancia de la cámara de reacción proporcionando la posibilidad de ahorrar un espacio precioso dentro de una celda caliente protegida, en la que las síntesis con radiomarcaje se llevan a cabo. La fuente de luz 110 cumple las
45 normas de seguridad industrial existentes. Además, se proporcionan accesorios opcionales (p. ej., lámparas variables, filtros ópticos) que pueden usarse de forma ventajosa para ajustar las propiedades de la fotoirradiación.

La Fig. 5 muestra la cámara de reacción 50 dentro de la cual hay un agitador magnético 201, con la entrada para gas/salida de producto 52 y la entrada para líquido 54 enfrentados al agitador magnético 201. La parte superior de la cámara de reacción 50 está conectada a través de la guía lumínica flexible 202 a la fuente de luz UV focalizada (no mostrada).
55

En referencia de nuevo a la Fig. 2, la segunda válvula V4 de la cámara de reacción tiene un puerto de conexión 56 de la cámara de reacción, una salida para residuos 58 y una entrada para reactivo 60. La segunda válvula V4 de la cámara de reacción tiene dos modos de operación A y B. El puerto de conexión 56 de la cámara de reacción está: en modo A

conectado a la salida de residuos 58 y en modo B está conectado a la entrada para reactivos 60.

La válvula de reactivos V5 tiene una salida para reactivos 62 conectada a la entrada para reactivos 60 de la segunda válvula V4 de la cámara de reacción, una entrada 64 y una salida 66 para el bucle de inyección entre las cuales se conecta el bucle de inyección 70, una salida de residuos 68, una entrada para reactivos 71 conectada a una fuente de reactivos y una entrada para disolvente 72. La válvula de reactivos V5 tiene dos modos de operación A y B. en el modo A, la entrada para reactivos 71 está conectada a la entrada 64 para el bucle de inyección y la salida 66 para el bucle de inyección está conectada a la salida de residuos 68, de modo que un reactivo se pueda introducir en el bucle de inyección 70. En el modo B, la entrada para disolvente 72 está conectada a la entrada 64 para el bucle de inyección y la salida 66 para el bucle de inyección está conectada a la salida para reactivos, de modo que el reactivo almacenado en el bucle de inyección 70 se puede empujar a través de la segunda válvula V4 de la cámara de reacción en la cámara de reacción 50 si se aplica una presión alta sobre la entrada para disolvente 72.

La válvula V6 del disolvente tiene una salida para disolvente 74 conectada a la entrada para disolvente 72 de la válvula de reactivo V5, una posición de detención 76, una salida de residuos 78 y una entrada para disolvente 80 conectada a una bomba de HPLC de suministro de disolvente (Cromatografía de líquidos de alto rendimiento) o cualquier bomba de líquidos capaz de bombear disolventes orgánicos a 0-10 ml/min a presiones de hasta 40 Mpa (no mostrados). La válvula de disolvente V6 tiene dos modos de operación A y B. En el modo A, la salida para disolvente 74 está conectada a la posición de detención 76 y la entrada de disolvente 80 está conectada a la salida para residuos 78. En el modo B, la salida para disolventes 74 está conectada a la entrada para disolventes 80, de modo que el disolvente se puede bombear en el sistema a presión elevada mediante la bomba de HPLC.

A excepción del pequeño volumen de sílice en el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38, una diferencia importante en comparación con el dispositivo de atrapamiento de dióxido de carbono 8, así como con toda la técnica anterior relacionada, es el procedimiento usado para liberar el monóxido de carbono. Después del atrapamiento del monóxido de carbono en el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 8, la válvula V3 se cambia desde la posición A a la B para detener el flujo desde el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38 e incrementar la presión gaseosa sobre el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38 para fijar la presión de gas de alimentación (0,3-0,5 MPa). A continuación, el dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono 38 se calienta para liberar el monóxido de carbono desde la superficie de sílice sin expandir significativamente el volumen de monóxido de carbono en el gas vehículo. La válvula V4 se cambia de la posición A a la B y, después, la válvula V3 se cambia desde la posición B a la A. En este caso, el monóxido de carbono se transfiere rápida y casi cuantitativamente en un microtapón bien definido a la cámara de reacción 50. El microtapón se define como un volumen de gas inferior al 10% del volumen de la cámara de reacción 50, que contiene la sustancia tóxica (p. ej., 1-20 µl). Este procedimiento único para transferir masa de forma eficiente a una cámara de reacción 50 pequeña, que tiene una salida cerrada, tiene los siguientes requisitos previos:

- Se deberá usar una micro-columna 38 definida del siguiente modo. El volumen del material de atrapamiento (p. ej., sílice) deberá ser lo suficientemente grande como para atrapar de forma eficiente (>95%) el monóxido de carbono [¹¹C] y lo suficientemente pequeño (<1% del volumen de una cámara de reacción 50 posterior) como para permitir la concentración máxima del monóxido de carbono [¹¹C]. En el caso de la sílice y un volumen de la cámara de reacción 50 de 200 µl, el volumen de sílice deberá ser 0,1-2 µl.
- Los volúmenes muertos de los tubos y la(s) válvula(s) que conectan la columna de sílice y la cámara de reacción 50 deberán ser mínimos (<10% del volumen de la micro-autoclave).
- La presión del gas vehículo deberá ser 3-5 veces mayor que la presión en la cámara de reacción 50 antes de la transferencia (0,1 MPa).

En una forma de realización específica preferida, las especificaciones, los materiales y los componentes se escogen del siguiente modo. Se usan válvulas de presión alta de Valco®, Reodyne® o Cheminert®. Se usan tubos de acero inoxidable con d.e. 2,54/40,6 cm, a excepción de las conexiones con la columna de porapac 8, la columna de sílice 38 y la cámara de reacción 50, en los que se usan tubos de acero inoxidable con d.e. 2,54/81 cm con el fin de facilitar el movimiento de traslación. Las conexiones entre V1, V2 y V3 deberán tener un diámetro interno de 0,2-1 mm. El requisito es que el diámetro interno sea lo suficientemente grande como para que no obstruya la posibilidad de conseguir el flujo óptimo de He (2-50 ml/min) a través del sistema y lo suficientemente pequeño como para que no se prolongue el tiempo necesario para transferir la radioactividad de la columna de porapac 8 a la columna de sílice 38. El volumen muerto de la conexión entre V3 y la autoclave se debe minimizar (<10% del volumen de la autoclave). El diámetro interno (0,05-0,1 mm) de la conexión debe ser lo bastante grande como para permitir el flujo óptimo de He (2-50 ml/min). El volumen muerto de la conexión entre V4 y V5 debe ser inferior al 10% del volumen de la autoclave.

Preferentemente, la columna de porapac 8 está compuesta por un tubo de acero inoxidable (d.e.= 2,54/20,3 cm, d.i.= 1= 20 mm) cargado con Porapac Q® y provisto de tamices de acero inoxidable. Preferentemente, la columna de sílice 38 está compuesta por un tubo de acero inoxidable (d.e.= 2,54/40,6 cm, d.i.= 0,1 mm) con una cavidad (D= 1 mm, h= 1 mm,

V= 0,8 µl) en el extremo. La cavidad está cargada con polvo de sílice (100/80 mesh) del tipo CG de fase estacionaria. El extremo de la columna está colocado contra un tamiz de acero inoxidable.

5 Cabe indicar que en los dispositivos de atrapamiento se podría usar un amplio abanico de materiales diferentes. Si se escoge una CG niateial, los criterios deberán ser un buen retraso y buena forma del pico para dióxido de carbono y monóxido de carbono, respectivamente. El último garantizará una recuperación óptima de la radioactividad.

A continuación se proporciona una descripción detallada de un procedimiento usando un sistema de ejemplo como se ha descrito con anterioridad.

Las preparaciones del sistema se realizan mediante las etapas 1 a 5:

10 1. La V1 en la posición A, la V2 en la posición A, la V3 en la posición A, la V4 en la posición A, el flujo de helio con una presión máxima de 0,5 MPa. Con este contexto, el flujo de helio atraviesa la columna de porapac, el horno de cinc, la columna de sílice, la cámara de reacción 50 y salida a través de V4. El sistema está acondicionado, en la cámara de reacción 50 no había disolvente y se puede comprobar que el helio puede fluir a través del sistema con al menos 10 ml/min. Se pone en funcionamiento la lámpara UV 91.

2. Se pone en funcionamiento el horno de cinc y se fija a 400°C.

15 3. Las columnas de porapac y de sílice se enfrían con nitrógeno líquido. A -196°C, las columnas de porapac y de sílice atrapan de forma eficiente el dióxido de carbono [¹¹C] y el monóxido de carbono [¹¹C], respectivamente.

4. V5 en la posición A (carga). El bucle de inyección (250 µl), fijado a V5, se carga con la mezcla de reacción.

5. La bomba HPLC se fija a un matraz con THF (u otro disolvente de alta calidad) destilada recientemente y se ceba. V6 en la posición A.

20 La producción de dióxido de carbono [¹¹C] se puede realizar mediante las etapas 6 a 7:

6. El dióxido de carbono [¹¹C] se produce usando la reacción $14\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en un gas diana que contiene nitrógeno (AGA, Nitrogen 6.0) y 0,1% de oxígeno (AGA. Oxygen 4.8), bombardeado con protones 17 MeV.

7. El dióxido de carbono [¹¹C] se transfiere al aparato usando nitrógeno con un flujo de 100 ml/min. Después, la síntesis puede realizarse mediante las etapas 8 a 16.

25 8. V1 en la posición B y V2 en la posición B. El flujo de nitrógeno que contiene el dióxido de carbono [¹¹C] se dirige ahora a través de la columna de porapac (enfriada hasta -196°C) y sale a través de una vía de residuos. La radioactividad atrapada en la columna de porapac se monitoriza.

30 9. Cuando se ha llegado al máximo de radioactividad, V1 se cambia a la posición A. Ahora, se dirige el flujo de helio a través de la columna de porapac y salida a través de una vía de residuos. Mediante esta operación, los tubos y la columna de porapac están libres de nitrógeno.

10. V2 en la posición A y la columna de porapac se calienta hasta aproximadamente 50°C. A continuación, la radioactividad se libera de la columna de porapac y se transfiere con un flujo de helo de 10 ml/min al horno de cinc donde se transforma en monóxido de carbono [¹¹C].

35 11. Antes de alcanzar la columna de sílice (enfriada hasta -196°C), el flujo de gas atraviesa la columna de ascarita. El monóxido de carbono [¹¹C] queda ahora atrapado en la columna de sílice. Se monitoriza la radioactividad en la columna de sílice y cuando el valor ha llegado al máximo se fija la V3 en la posición B y la V4 se fija en la posición B.

12. La columna de sílice se calienta hasta aproximadamente 50°C, que libera el monóxido de carbono [¹¹C]. V3 se fija en la posición A y el monóxido de carbono [¹¹C] se transfiere a la cámara de reacción 50 en 15 segundos.

40 13. La V3 se fija en la posición B, V5 se fija en la posición B, se pone en funcionamiento la bomba de HPLC (flujo 7 ml/min) y la V6 se fija en la posición B. Usando el THF presurizado (u otro disolvente), la mezcla de reacción se transfiere a la cámara de reacción 50. Cuando la bomba de HPLC ha alcanzado su límite de presión fijado (p. ej., 40 MPa), se apaga automáticamente y V6 se fija en la posición A.

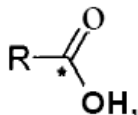
45 14. Se ponen en funcionamiento la fuente de luz UV focalizada 110, el agitador magnético 201 y la barra de agitación magnética 106 en la cámara de reacción 50.

15. Después de un tiempo de reacción suficiente (normalmente 5 min), V3 se fija en la posición C y el contenido de la cámara de reacción 50 se transfiere a un vial de recogida.

16. La cámara de reacción 50 se puede aclarar mediante el procedimiento siguiente: V3 se fija en la posición B, se pone en funcionamiento la bomba de HPLC, V6 se fija en la posición B y cuando se alcanza la presión máxima V6 se fija en la posición A y V3 se fija en la posición 3, de modo que se transfiere el volumen de lavado al vial de recogida.

5 Con la versión completamente automática recientemente desarrollada del sistema de la cámara de reacción 50 de acuerdo con la invención, el valor del monóxido de carbono [^{11}C] como precursor para los trazadores marcados con ^{11}C ha pasado a ser comparable al del yoduro de metilo [^{11}C]. Actualmente, el yoduro de metilo [^{11}C] es el precursor ^{11}C usado con mayor frecuencia debido a la facilidad de producción y manipulación, y dado que los grupos adecuados para marcaje con yoduro de metilo [^{11}C] (p. ej., grupos de metilo unidos a heteroátomos) son habituales entre las sustancias biológicamente activas. Los grupos carbonilo que se pueden marcar cómodamente con monóxido de carbono [^{11}C] también son frecuentes entre las sustancias biológicamente activas. En muchos casos, debido a los acontecimientos metabólicos in vivo, un grupo carbonilo puede ser todavía más ventajoso que un grupo metilo como posición de marcaje. Por tanto, el uso de monóxido de carbono [^{11}C] para la producción de trazadores-PET puede convertirse en un interesante complemento al yoduro de metilo [^{11}C]. Además, mediante el uso de tecnología similar, este procedimiento será, probablemente, aplicable a la síntesis de compuestos sustituidos con ^{13}C y ^{14}C .

La ventaja principal de la presente invención es superar las limitaciones de la reacción mediada por un metal de transición para sintetizar ésteres marcados con ^{11}C usando yoduros de alquilo/arilo y alcoholes como precursores. Los niveles de radioactividad específica son altos en comparación con procedimientos alternativos tales como el uso de reacciones de Grignar para la preparación de ésteres de [carbonilo- ^{11}C]. Los yoduros usados en la presente invención tienen una fórmula de RI, en la que E es un alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y puede contener cloro, flúor, éster y grupos carboxilo, que está separados por al menos un átomo de carbono del átomo de carbono que porta el átomo de yodo. El alcohol usado puede ser un alcohol primario, secundario o terciario, o fenol. Una base se define como cualquier compuesto orgánico o inorgánico que produce anión RO^- tras la reacción con alcoholes (pero no produce ningún otro producto que pueda reaccionar con los reactivos, intermedios y productos que dificulten la transformación con radiomarcaje deseada). Ejemplos de bases incluyen hidruro de metales alcalinos (por ejemplo KH, NaH), hidróxidos (por ejemplo, KOH), carbonatos (por ejemplo, K_2CO_3 , CS_2CO_3), amidas de metales alcalinos (por ejemplo, hexametildisililamida de litio), metales de alquilo o arilo (por ejemplo, butil-litio o fenil-litio). Los alcoholes se tratan previamente con tal base antes de mezclarlos con RI. La expresión "tratar previamente" quiere decir que dicha base se disuelve en, o reacciona con, alcoholes. Como alternativa se pueden usar soluciones de alcóxidos, que, en muchos casos, están disponibles comercialmente. Los ésteres marcados resultantes tienen una fórmula



en la que R se define como anteriormente. Proporcionan valiosos marcadores PET en varios estudios con PET. Los trazadores de PET que comprenden ésteres marcados [^{11}C] usando kits.

Dichos kit están diseñados para proporcionar productos estériles adecuados para la administración a seres humanos, por ejemplo inyección directa en la corriente sanguínea. Kit adecuados comprenden recipientes (p. ej., viales sellados con separador) que contienen los ésteres marcados con [^{11}C]. Opcionalmente, los kits pueden además comprender componentes adicionales, tales como radioprotectores, conservantes antimicrobianos, agentes de ajuste del pH o cargas.

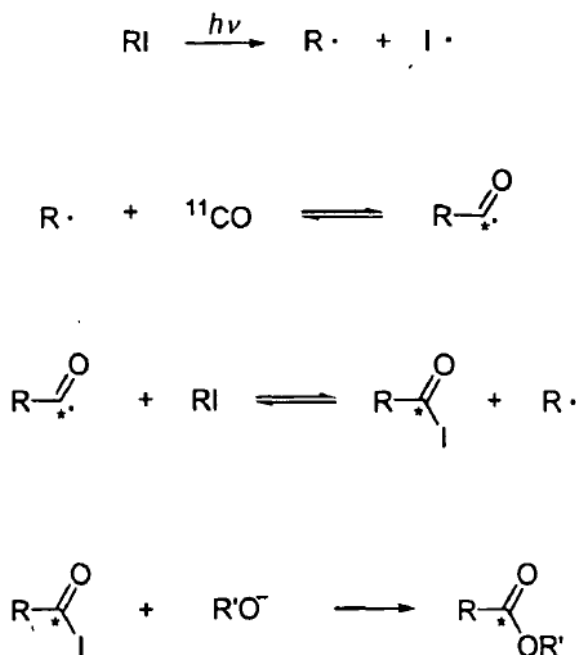
Con el término "radioprotector" se quiere decir un compuesto que inhibe las reacciones de degradación, tal como procesos redox, atrapando los radicales libres altamente reactivos, tales como los radicales libres que contienen oxígeno que surgen a partir de radiólisis del agua. Los radioprotectores de la presente invención se escogen adecuadamente de: ácido ascórbico, ácido para-aminobenzoico (es decir, ácido 4-aminobenzoico), ácido genticónico (es decir, ácido 2,5-dihidroxibenzoico) y sales de los mismos.

Con el término "conservante antimicrobiano" se quiere decir un agente que inhibe el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos, tales como bacterias, levaduras o mohos. El conservante antimicrobiano puede también exhibir algunas propiedades bactericidas, en función de la dosis. El papel principal del(los) conservante(s) antimicrobiano(s) de la presente invención es inhibir el crecimiento de cualquiera de estos microorganismos en la composición farmacéutica después de la reconstitución, es decir en el mismo producto diagnóstico radioactivo. No obstante, el conservante antimicrobiano puede usarse opcionalmente para inhibir el crecimiento de microorganismos potencialmente dañinos en uno o más componentes del kit antes de la reconstitución. Conservantes antimicrobianos adecuados incluyen: Parabenes, es decir paraben de etilo, propilo o butilo, o mezclas de los mismos; alcohol bencílico; fenol; cresol; cetrimida y tiomersal. El(Los) conservante(s) antimicrobiano(s) preferido(s) son los parabenes

5 Con la expresión "agente de ajuste de pH" se quiere decir un compuesto o mezcla de compuestos útiles para garantizar que el pH del kit reconstituido esté dentro de los límites aceptables (pH de aproximadamente 4,0 a 10,5) para administración a seres humanos. Dichos agentes de ajuste de pH adecuados incluyen tampones farmacéuticamente aceptables, tales como astringina, fosfato o TRIS [es decir, tris(hidroximetil)aminoetano] y bases farmacéuticamente aceptables tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico o mezclas de los mismos. Cuando se emplea el ligando conjugado en forma de sal ácida, el agente de ajuste de pH puede proporcionarse, opcionalmente, en un vial o recipiente separado, de forma que el usuario del kit pueda ajustar el pH como parte de un procedimiento de múltiples etapas.

10 Con el término "carga" se quiere decir un agente espesante que puede facilitar la manipulación del material durante la producción y la liofilización. Las cargas adecuadas incluyen sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcares hidrosolubles o alcoholes de azúcar tales como sacarosa, maltosa, manitol o trehalosa.

Un esquema de reacción general para la síntesis de ésteres marcados es como se ilustra a continuación:



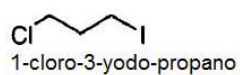
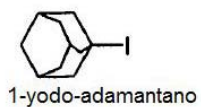
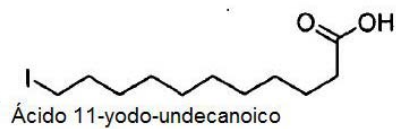
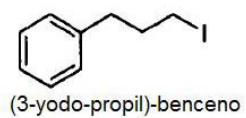
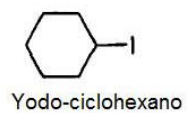
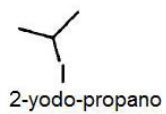
en la que R es como se ha definido anteriormente. * indica la posición marcada con ¹¹C. En formas de realización alternativas, un alcohol puede ser el reactante en la etapa final en lugar de un alcóxido.

15 **Ejemplos**

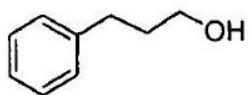
La invención se describe adicionalmente en los ejemplos siguientes, que no limitan el ámbito de la invención de ningún modo.

Ejemplo 1- Precursores y productos resultantes

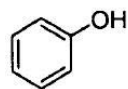
Los precursores que se usaron para marcar ésteres se muestran en la Lista 1.



Lista 1a. Yoduros usados como precursores en la síntesis de ésteres marcados



3-fenil-propan-1-ol



Fenol



Etanol



Propan-2-ol



Metanol

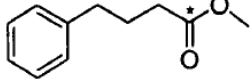
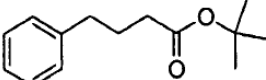
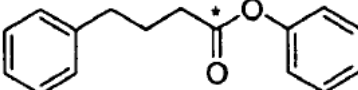
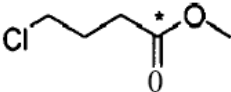
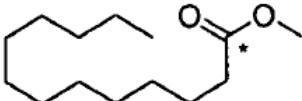
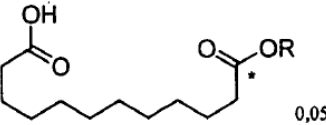
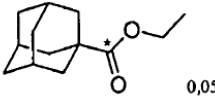
Lista 1b. Alcoholes usados como precursores en la síntesis de ésteres marcados

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. La carbonilación de radicales usando cantidades submicromolares de monóxido de carbono [^{11}C] se realiza marcando con los ésteres mostrados en la tabla 1 como compuestos diana.

5 Tabla 1- Rendimientos radioquímicos para ésteres marcados con ^{11}C

Tabla 1- Rendimientos radioquímicos para ésteres marcados con ^{11}C

n	Compuesto marcado ^a	Disolvente	Aditivo (mmol)	^{11}CO conv. (%)	Pureza (%)	Rendimiento ^b (%)	Rendimiento aislado (%)
1		THF	LiHDM S (0,1)	84±1	97±1	81±3	67±1
		THF	-	19	10	2	-
2		Me ₂ CHOH	KOH (0,05)	87	86	75	

(CONT)							
3		MeOH Me ₂ CO/ MeOH (1:1)	- -	42 ± 1 86 ± 0	93 ± 2 85 ± 1	39 ± 2 72 ± 1	39 ± 1 56 ± 1
4		THF	BuLi (0,1)	80 ± 2	73 ± 2	58 ± 3	42 ± 3
5		THF/H ₂ O(4: 1) THF	KOH (0,1) BuLi (0,1)	99 69	56 82	55 57	38 49
6		THF/H ₂ O(4: 1) THF/CH ₃ O H (5:2)	KOH (0,1) BuLi (0,1)	82 78	84 83	69 65	61 58
7		THF/CH ₃ O H (5:1)	LiDMS (0,02)	77 78	87 87	67 68	50 51
8		CH ₃ OH	KOH (0,1)	84	74	62	57
9		THF/C ₂ H ₅ O H (4:1)	LiDMS (0,05)	84 ± 1	93 ± 3	78 ± 2	53 ± 3

^aLa posición de la marca ¹³C se indica con un asterisco. ^bRendimiento radioquímico corregido según la descomposición determinado mediante CL. Número de ciclos. ^dPicos no separados.

Ejemplo 2 - Escenario experimental 2

La producción de dióxido de carbono [^{11}C] se realizó usando un ciclotrón Scanditronix MC-17 en Uppsala Imanet. La reacción $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ se empleó en una diana de gas que contiene nitrógeno (nitrógeno 6,0) y 0,1% de oxígeno (Oxígeno 4,8) que se bombardeó con protones 17 MeV.

- 5 El monóxido de carbono [^{11}C] se obtuvo mediante reducción de dióxido de carbono [^{11}C] como se ha descrito anteriormente (Kihlberg, T.; Laångström, B. *Method and apparatus for production and use of [^{11}C]carbon monoxide in labeling synthesis*. Solicitud de patente sueca en tramitación nº 0102174-0).

Se realizó el análisis de cromatografía líquida (CL) con una bomba de gradiente y un detector de UV de longitud de onda variable en serie con un detector de flujo β^+ . Para la purificación mediante CL de los productos marcados se usó un aparato de síntesis automático Synthia (Bjurling, P.; Reineck, R.; Westerberg, G.; Gee, A. D.; Sutcliffe, J.; Långström, B. En Proceedings of the VIth workshop on targetry and target chemistry; TRIUMF: Vancouver, Canadá, 1995; pág. 282-284).

- 10 En Proceedings of the VIth workshop on targetry and target chemistry; TRIUMF: Vancouver, Canadá, 1995; pág. 282-284).

La radioactividad se midió en una cámara iónica. Como fuente de fotoirradiación se usó una lámpara de xenón-mercurio.

En el análisis de los compuestos marcados con ^{11}C se usaron sustancias de referencia sin modificar isotópicamente para comparar en todos los ciclos de CL.

- 15 Los espectros RMN se registraron a 400 MHz para ^1H y a 100 MHz para ^{13}C a 25°C. Los desplazamientos químicos se indicaron en referencia a TMS mediante las señales del disolvente.

El análisis CL-EM se realizó con ionización por electropulverización.

Disolventes: El THF se destiló en nitrógeno a partir de sodio/benzofenona; todos los demás disolventes eran de grado comercial. Los disolventes se purgaron con helio.

- 20 Los yoduros de alquilo estaban disponibles comercialmente o, por el contrario, se prepararon a partir de bromuros de alquilo comerciales mediante la reacción de Finkelstein.

Ejemplo 3 – Preparación de ésteres de [carbonilo- ^{11}C]

Procedimiento general: Un alcohol (200 μmol) y una base adecuada (Tabla 1) se introdujeron en un vial tapado (1 ml, lavado con anterioridad con nitrógeno para eliminar el aire) y se disolvió en THF (500 μl); en algunos casos, el alcohol se usó como disolvente en lugar de THF. A la solución se añadió yoduro (100 μmol) aproximadamente 7 minutos antes del inicio de la síntesis. La mezcla resultante se presurizó (a unos 40 MPa) en la autoclave, se pre-cargó con una mezcla de monóxido de carbono [^{11}C] (10^{-8} - 10^{-9} mol) y gas helio. La mezcla se irradió con la lámpara de Xe-Hg durante 6 minutos con agitación a 35°C. La mezcla de la reacción en bruto se transfirió después desde la autoclave a un vial tapado, se mantuvo a presión reducida. Después de medir de la radioactividad, el vial se purgó con nitrógeno y la radioactividad se midió de nuevo. El producto en bruto se diluyó con acetonitrilo o metanol (0,6 ml) y se inyectó en la CL semipreparativa. Se usaron CL analítica y CL-EM para evaluar la identidad y la pureza radioquímica de las fracciones recogidas.

- 25
- 30

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la síntesis con marcaje, que comprende:

(a) proporcionar un montaje de reactor de UV que comprende una cámara de reacción a presión alta, una fuente de luz UV focalizada con una guía lumínica, en el que la guía lumínica se usa para proporcionar fotoirradiación de una mezcla de reacción a través de una ventana en la cámara de reacción,

(b) disolver o hacer reaccionar una base con alcoholes o una solución de alcohol en otro disolvente,

(c) añadir yoduros de alquilo o arilo a la solución de la etapa (b) para dar un volumen de reacción que se va a marcar,

(d) introducir una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de carbono [¹³C] en la cámara de reacción del montaje de reactor de UV a través de la entrada de gas,

(e) introducir a alta presión dicho volumen del reactivo en la cámara de reacción a través de la entrada de líquido,

(f) activar la fuente de luz UV focalizada y esperar un tiempo predeterminado mientras se produce la síntesis con marcaje,

y

(g) recoger el éster marcado de la cámara de reacción.

2.- Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que la mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de carbono-isótopo se produce mediante un procedimiento que comprende:

(a) proporcionar dióxido de carbono-isótopo en un gas vehículo adecuado.

(b) convertir el dióxido de carbono-isótopo en monóxido de carbono-isótopo introduciendo dicha mezcla gaseosa en un dispositivo reactor,

(c) atrapar el monóxido de carbono-isótopo en un dispositivo de atrapamiento de monóxido de carbono, en el que el monóxido de carbono-isótopo queda atrapado pero no dicho gas vehículo, y

(d) liberar dicho monóxido de carbono-isótopo atrapado de dicho dispositivo de atrapamiento en un microtapón bien definido, de modo que se consiga un volumen de mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de carbono-isótopo.

3.- Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que la etapa de introducir el reactivo se realiza usando una presión que es aproximadamente 80 veces mayor que la presión antes de la introducción, con el fin de mantener un pseudosistema de una fase.

4.- Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado comprende agitar en la cámara de reacción para potenciar la síntesis con marcaje.

5.- Un procedimiento de la reivindicación 4, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado comprende además ajustar la temperatura de la cámara de reacción de modo que se potencie la síntesis con marcaje.

6.- Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho yoduro de alquilo o arilo es de fórmula (I), dicho alcohol es de fórmula (II) y dicho éster marcado es de fórmula (III):



en la que R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y

en el que la base es cualquier compuesto orgánico o inorgánico que produce aniones RO^- tras la reacción con un alcohol o una solución de alcohol en otro disolvente.

7.- Un procedimiento de la reivindicación 6, en el que R puede contener grupos cloro, flúor, éster, carboxilo, que está separado por al menos un carbono que porta el átomo de yoduro.

5 8.- Un procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, en el que la base comprende hidruros de metal alcalino, hidróxidos, carbonatos, amidas de metal alcalino, metales alquilo o arilo.

9.- Un procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que el alcohol es un alcohol primario, secundario o terciario, o fenol.

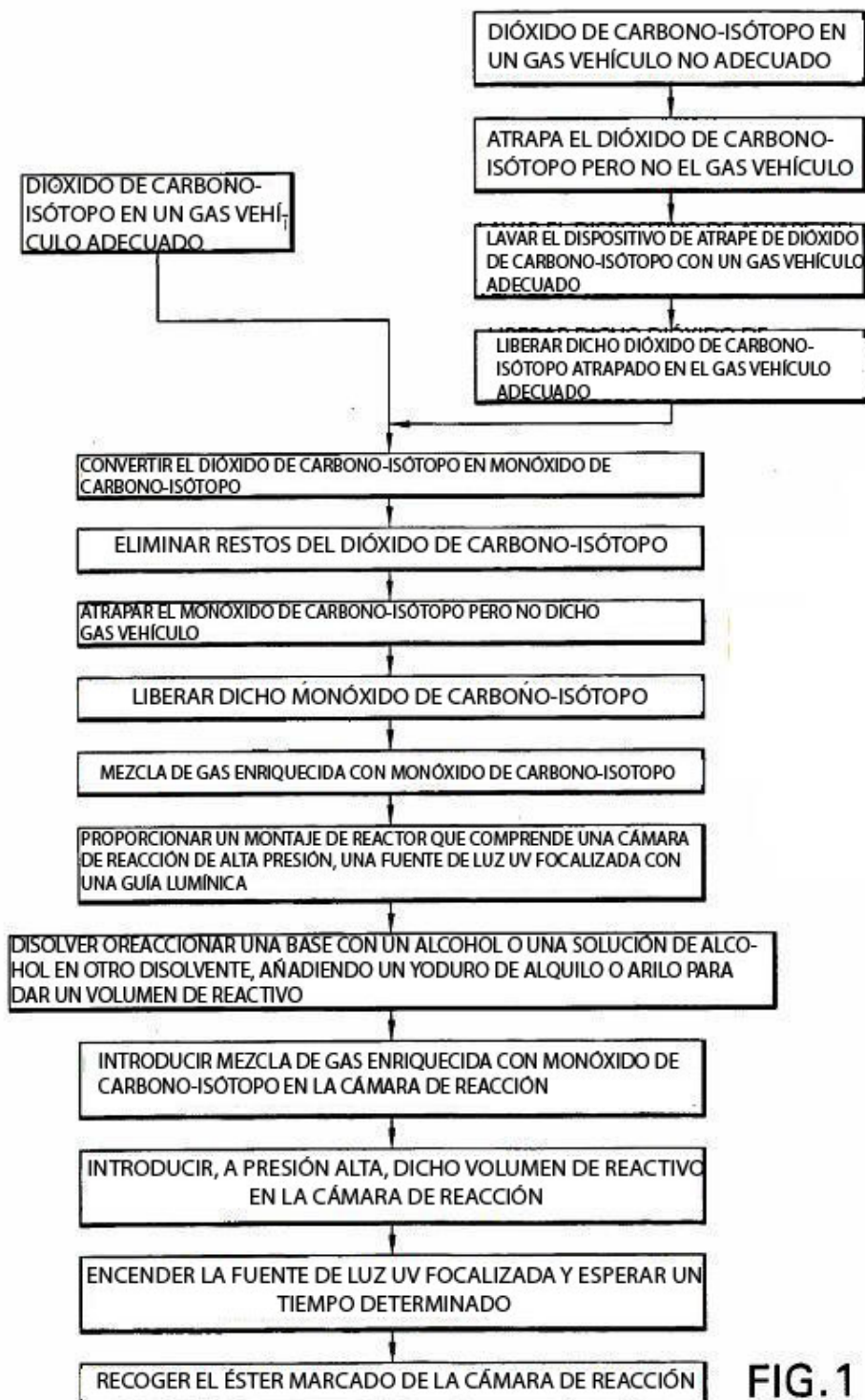


FIG. 1

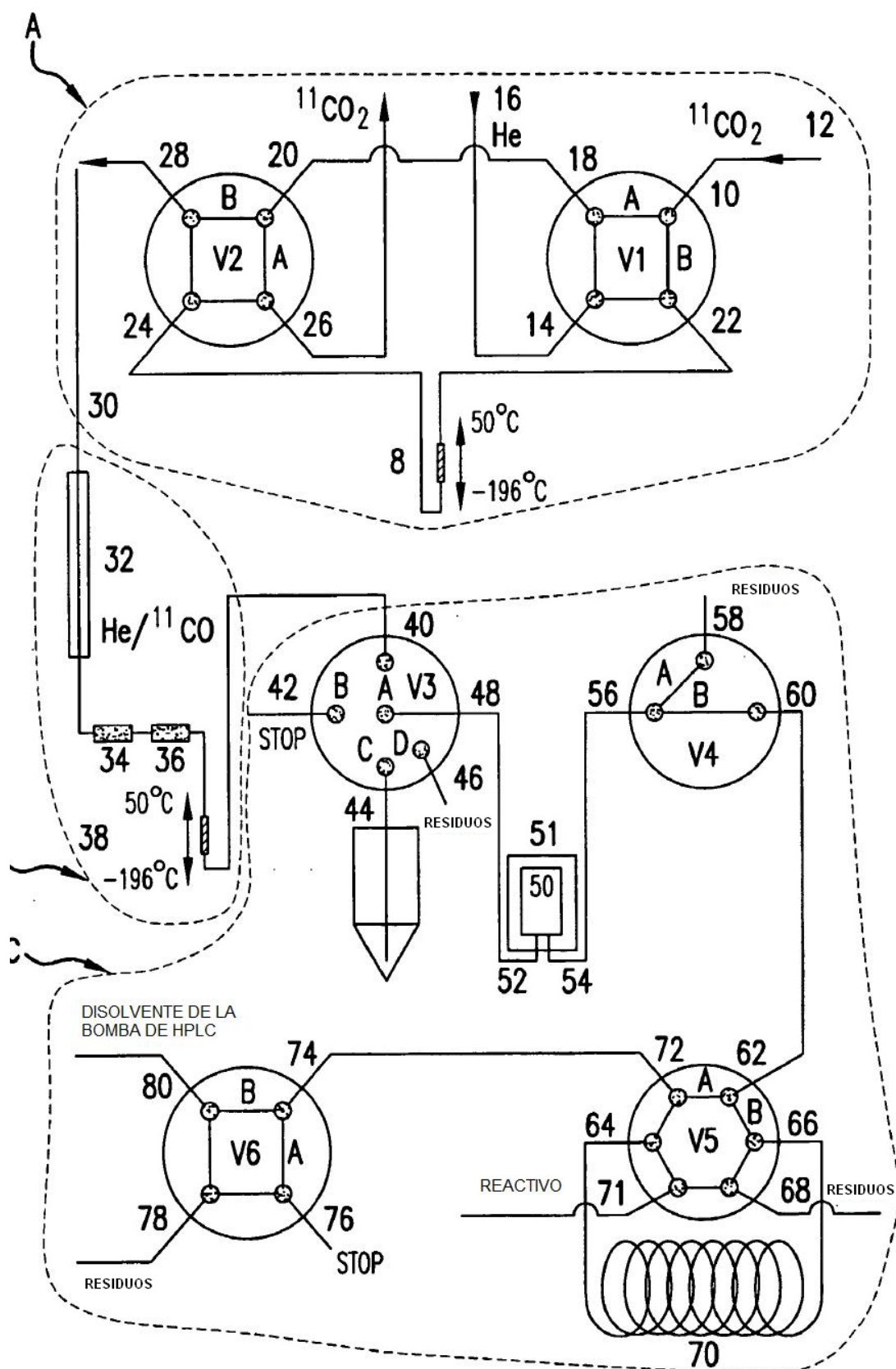


FIG.2

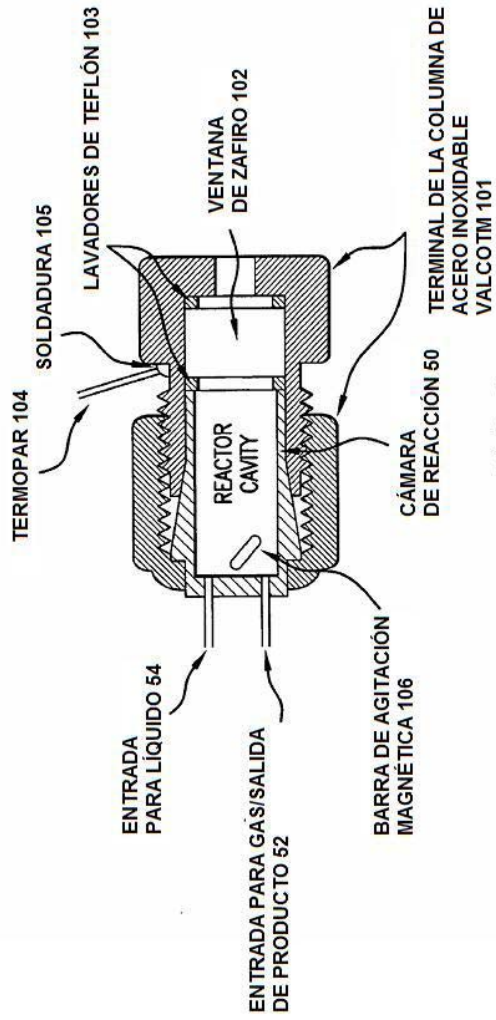
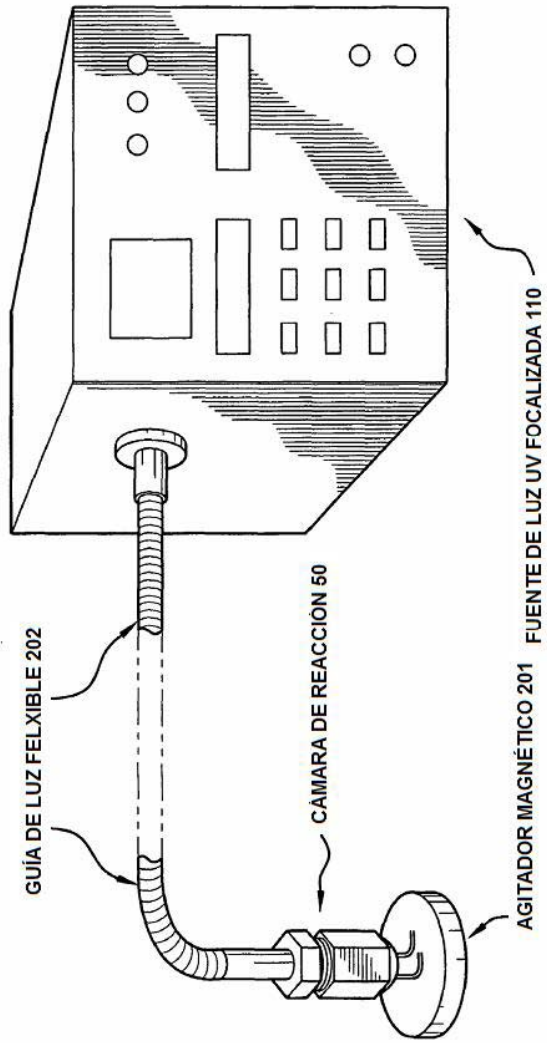


FIG.3



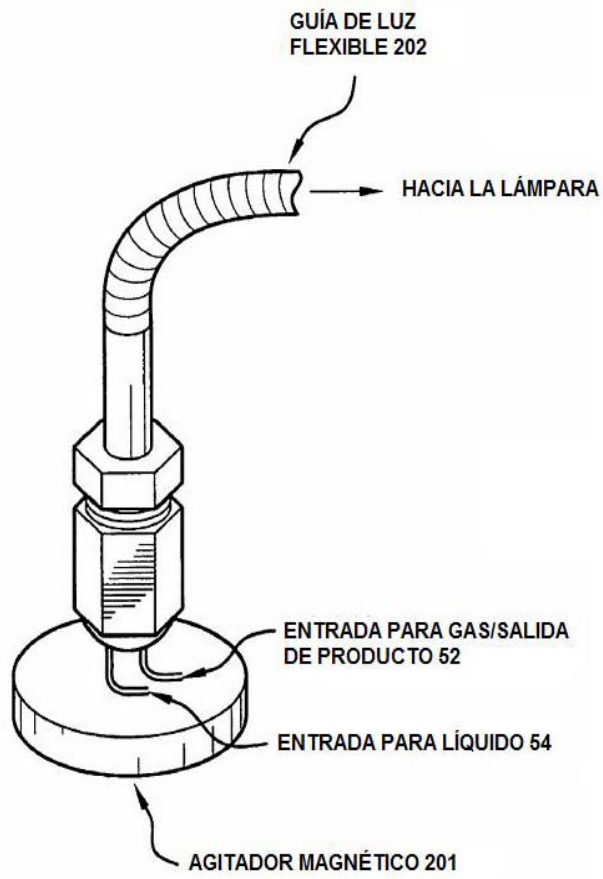


FIG.5

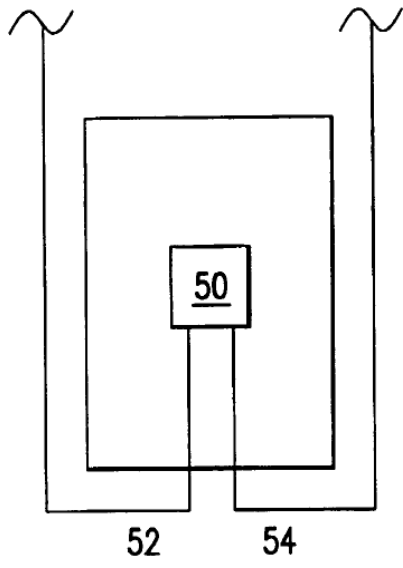


FIG. 6a

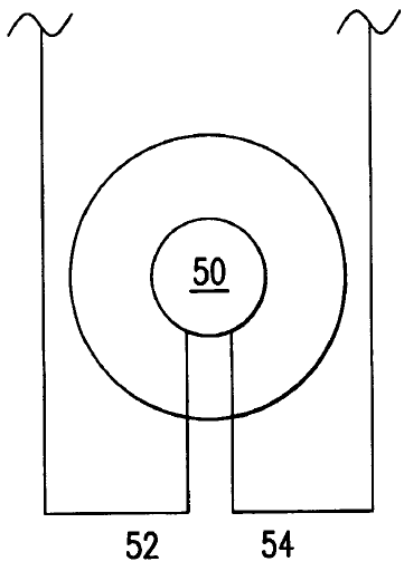


FIG. 6b