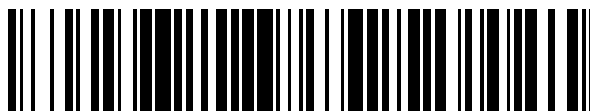


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 364**

51 Int. Cl.:
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 233/11 (2006.01)
C07C 57/30 (2006.01)
C07C 69/612 (2006.01)
C07D 295/182 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06710303 .6**
96 Fecha de presentación: **01.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1846347**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Procedimiento de uso de monóxido de carbono [¹³C] en la síntesis de marcado de compuestos marcados por ¹³C por carbonilación de radical libre inducida térmicamente**

30 Prioridad:
01.02.2005 US 648830 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.08.2012

73 Titular/es:
**GE HEALTHCARE LIMITED
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:
**LANGSTROM, Bengt;
ITSENKO, Oleksiy y
KIHLBERG, Tor**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 386 364 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 monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis de marcado de compuestos marcados por ^{11}C por carbonilación de radical libre inducida térmicamente

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para uso de monóxido de isótopo de carbono en la síntesis de marcado. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento para producir una mezcla de gas enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C] a partir de una mezcla inicial de gas de dióxido de carbono [^{11}C], y usando la mezcla de gas producido en la síntesis de marcado por carbonización iniciada térmicamente. Los compuestos marcados radiactivamente, por ejemplo, amidas, ácidos, o ésteres, se proporcionan usando yoduros de alquilo o de arilo y nucleófilos apropiados, por ejemplo, aminas, agua o alcoholes, como precursores. Los compuestos marcados radiactivamente de acuerdo con la presente invención son útiles como compuestos farmacéuticos radiactivos, específicamente para uso en Tomografía por Emisión por Positrones (PET).

Antecedentes de la invención

- 15 Los trazadores marcados con radionúclidos que emiten positrones de vida corta (por ejemplo, ^{11}C , $t_{1/2} = 20,3$ minutos) se usan frecuentemente en estudios in vivo no invasivos en combinación con Tomografía por Emisión por Positrones (PET). Debido a la radiactividad, las cantidades de sustancias marcadas de semivida cortas y submicromolares de las sustancias marcadas, se requieren procedimientos de síntesis extraordinarios para la producción de estos trazadores. Una parte importante de la elaboración de estos procedimientos es el desarrollo y manejo de nuevos precursores marcados con ^{11}C . Esto es importante no solamente para marcar nuevos tipos de compuestos, sino también para incrementar la posibilidad de marcado de un compuesto dado en diferentes posiciones.

- 20 Durante las dos últimas décadas la química de carbonización que usa monóxido de carbono se ha desarrollado de manera significativa. El desarrollo reciente de procedimientos tales como reacciones de acoplamiento de carbonización catalizada por paladio ha proporcionado una herramienta suave y eficaz para la transformación de monóxido de carbono en diferentes compuestos de carbonilo.

- 30 Las reacciones de carbonilación que usan monóxido de carbono [^{11}C] tienen un valor principal para la síntesis de trazadores PET ya que las sustancias biológicamente activas a menudo contienen grupos carbonilo o funcionalidades que se pueden derivar de un grupo carbonilo. Las síntesis son tolerantes a la mayoría de los grupos funcionales, que significa que los bloques que construyen complejos se pueden ensamblar en la etapa de carbonización para producir el compuesto diana. Esto es particularmente valioso en la síntesis de trazadores PET donde los sustratos no marcados se deben combinar con el precursor marcado tan tarde como sea posible en la secuencia de reacción, con el fin de disminuir el tiempo de síntesis y de este modo optimizar la producción de compuestos químicos radiactivos sin corregir.

- 35 Cuando los compuestos están marcados con ^{11}C , es usualmente importante maximizar la radiactividad específica. Con el fin de lograr esto, la dilución isotópica y el tiempo de síntesis se deben minimizar. La dilución isotópica del dióxido de carbono atmosférico puede ser sustancial cuando se usa el dióxido de carbono [^{11}C] en una reacción de marcado. Debido a la baja reactividad y concentración atmosférica de monóxido de carbono (0,1 ppm contra $3,4 \times 10^4$ ppm para CO_2), este problema se reduce con reacciones que usan monóxido de carbono [^{11}C].

- 40 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 zinc, carbón o molibdeno se ha descrito previamente en varias publicaciones. Aunque el monóxido de carbono [^{11}C] fue uno de los primeros compuestos marcados con ^{11}C a aplicar en los experimentos de trazadores en seres humanos, no se ha encontrado hasta hace poco ningún uso práctico en la producción de trazadores PET. Una razón para eso es la baja solubilidad y relativa velocidad de reacción lenta del monóxido de carbono [^{11}C] que provoca una baja eficiencia de captación en los medios de reacción. Los procedimientos generales que usan precursores tal como yoduro de metilo [^{11}C], [cianuro de hidrógeno [^{11}C] o dióxido de carbono [^{11}C] es transferir la radiactividad en una fase gaseosa, y capturar la radiactividad que conduce la corriente de gas a través de un medio de reacción. Hasta hace recientemente esto ha sido solamente procedimiento accesible para manipular el monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis de marcado. Con este planteamiento, la parte principal de las síntesis de marcado con monóxido de carbono [^{11}C] se puede esperar que proporcione un rendimiento muy bajo o fallar completamente.

- 50 Existen solamente unos pocos ejemplos de síntesis de marcado con ^{11}C usando técnicas de alta presión (> 300 bar). En principal, se pueden utilizar altas presiones para incrementar las velocidades de reacción y minimizar las cantidades de reactivos. Un problema con este planteamiento es cómo confinar el precursor marcado en un reactor de alta presión. Otro problema es la construcción del reactor. Si se usa un tipo de reactor de columna común (es decir, un cilindro con tubería unida a cada extremo), la fase gaseosa realmente se llegará a excluir de manera eficaz de la fase líquida a presurización. La razón es que la fase gaseosa, en forma contraída, se escapará dentro de la tubería unida y fuera de la cantidad de masa del reactivo líquido.

La técnica de captura en frío se usa ampliamente en la manipulación de precursores marcados con ^{11}C , particularmente en el caso de dióxido de carbono [^{11}C]. Sin embargo, el procedimiento solamente se ha realizado en una única etapa y el compuesto marcado siempre se libera en una corriente de gas continua simultánea con el calentamiento de la captura de frío. Además, el volumen del material usado para capturar el compuesto marcado ha sido relativamente grande en relación al sistema al que el compuesto marcado se ha transferido. De este modo, la opción de usar esta técnica para la concentración radical del compuesto marcado y miniaturización de los sistemas de síntesis no se ha explorado. Esto es especialmente notable en vista del hecho de que la cantidad de compuesto marcado con ^{11}C está en el intervalo de 20 - 60 nmol.

El desarrollo técnico reciente para la producción y uso de monóxido de carbono [^{11}C] ha hecho este compuesto útil en la síntesis de marcado. El documento WO 02/102711 describe un sistema y un procedimiento para la producción y uso de una mezcla inicial de gas enriquecida con un monóxido de isótopo de carbono. El monóxido de carbono [^{11}C] se puede obtener con alto rendimiento de compuesto químico radiactivo a partir de dióxido de carbono [^{11}C] producido en ciclotrón y se puede usar para producir compuestos diana con una alta radiactividad específica. Este reactor supera las dificultades enumeradas anteriormente y es útil en la síntesis de los compuestos marcados con [^{11}C] usando monóxido de carbono [^{11}C] en reacción mediada por paladio o selenio. Con tal procedimiento, se puede marcar una amplia serie de compuestos de carbonilo (Kihlberg, T.; Langstrom, B. J., Org. Chem. 64, 1999, 9201 - 9205, Kihlberg, T., Karimi, F., Langstrom, B., J. Org. Chem. 67, 2002, 3687 - 3692).

Sin embargo, la química mediada por metal de transición no permite el uso de haluros de alquilo (con raras excepciones) como precursores para marcado debido a la fácil β -eliminación. Para superar esta limitación, se ha desarrollado un procedimiento basado en la carbonilación mediada por radical inducida por la luz con monóxido de carbono [^{11}C] y se ha construido una cámara de reacción especial (Itsenko et al J Org Chem 2004; 69: 4356 - 4360). Este procedimiento además incrementa la utilidad del monóxido de carbono [^{11}C] como un agente de marcado para proporcionar compuestos marcados con [^{11}C] biológicamente activos para estudios de PET.

Sin embargo, este procedimiento, no funciona bien en algunos casos, ya que los precursores o los productos marcados pueden ser compuestos foto sensibles, que se pueden destruir con la fotoirradiación, que se usa para iniciarla transformación química.

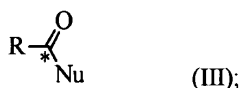
Por otra parte, el uso de inducción térmica alternativa de las reacciones del radical puede ser la forma de evitar de evitar estos problemas, y además, proporciona una posibilidad de desarrollar la síntesis de marcado usando un reactor más sencillo, sin ventana, el mismo tipo como el que se ha usado para las reacciones de marcado mediadas por paladio. Thermal induction of the radical reaction has been applied for non-radioactive reactions (Ryu et al Chem Commun 1998; 1953 - 1954 y Ryu 2001 Chem Soc Rev 2001; 30: 16 - 25)

Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento con el fin de realizar reacciones de carbonilación de radical libre inducidas térmicamente con monóxido de carbono [^{11}C] para evitar los problemas que pueden surgir de irradiación por UV de los precursores de marcado y productos marcados, extendiendo de este modo el alcance de aplicabilidad de las reacciones mediadas por radical y proporcionan estructuras diana con alto rendimiento para incrementar adicionalmente la utilidad de monóxido de carbono [^{11}C] en la preparación de trazadores PET útiles.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de marcado, que comprende:

- a) proporcionar una cámara de reacción de alta presión que tiene una entrada de líquido y una entrada de gas en una superficie del fondo de la misma,
- b) proporcionar un volumen de reactivo a marcar que comprende un iniciador A de radical térmico, mediador M, yoduro de alquilo o arilo RI y un nucleófilo NuH,
- c) introducir una mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción mediante la entrada de gas,
- d) introducir, a alta presión, dicho volumen de reactivo en la cámara de reacción mediante la entrada de líquido,
- e) calentar la cámara de reacción y esperar un tiempo determinado previamente mientras se produce la síntesis de marcado,
- f) recoger una solución de compuesto marcado de Fórmula (III) de la cámara de reacción:



en la que:

R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y puede contener grupos cloro-, fluoro-, ceto-, y

carboxilo, que están separados por al menos un átomo de carbono del átomo de carbono que lleva el átomo de yoduro, y Nu es un nucleófilo desprotonado;

en el que alta presión se define como >30 MPa (>300 bar); y,

en el que el monóxido de isótopo de carbono es monóxido de carbono [^{11}C].

- 5 La presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de compuestos marcados, por ejemplo, amidas, ácidos, o ésteres, usando la carbonilación iniciada térmicamente con monóxido de carbono [^{11}C] usando aminas, agua, o alcoholes, respectivamente, y yoduros de alquilo o arilo.

Breve descripción de las Figuras

Fig. 1 muestra un diagrama de flujo en el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 10 Fig. 2 es una vista esquemática de una producción de monóxido de isótopo de carbono y sistema de marcado.

Fig. 3a y 3b muestra realizaciones alternativas de cámara de reacción usada en la invención.

Descripción detallada de la invención

- 15 Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para la producción de monóxido de isótopo de carbono en la síntesis de marcado que soluciona los inconvenientes de los dispositivos de la técnica anterior. Esto se logra por el procedimiento descrito en la invención.

Una ventaja de tal procedimiento es que se puede llevar a cabo la conversión aproximadamente cuantitativa de monóxido de isótopo de carbono en productos marcados.

- 20 Existen otras varias ventajas con el procedimiento presente. La técnica de alta presión hace posible usar disolventes de bajo punto de ebullición tal como éter dietílico a altas temperaturas (por ejemplo, 200 °C). El uso de un sistema cerrado que consta de materiales que evita la difusión de gas, incrementa la estabilidad de compuestos sensibles y podría ser ventajoso también en con respecto a la Práctica de Buena fabricación (GMP)

Incluso se logran otras ventajas porque el compuesto marcado está altamente concentrado, y porque la miniaturización del sistema de síntesis facilita la automatización, síntesis y purificación rápida, y optimización de radiactividad específica mediante la minimización de dilución isotópica.

- 25 Lo más importante es la oportunidad de nuevas posibilidades de síntesis, como se ejemplifica por la presente invención.

Ahora se describirán las realizaciones de la invención con referencia a las figuras.

El término isótopo de carbono que se usa a lo largo de esta solicitud se refiere a ^{11}C .

- 30 Fig. 1 muestra un diagrama de flujo sobre el procedimiento de acuerdo con la invención, que es un, procedimiento de síntesis de marcado que comprende la producción de un mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono. Más en detalle la parte de producción del procedimiento comprende las etapas de:

- Proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas vehículo adecuado de un tipo que se describirá en detalle más adelante.
- 35 • Convertir dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono por la introducción de dicha mezcla de gas en un dispositivo de reactor que se describirá en detalle más adelante.
- Eliminar las cantidades pequeñas de dióxido de isótopo de carbono por inundación la mezcla de gas convertida a través de un dispositivo de eliminación de dióxido de carbono en el que el dióxido de isótopo de carbono se captura pero no el monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador, El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono se describirá en detalle más adelante.
- 40 • Capturar monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de captura de monóxido de carbono, en el que el monóxido de isótopo de carbono se captura pero no dicho gas portador. El dispositivo de captura de dióxido de carbono se describirá en detalle más adelante.
- Liberar dicho monóxido de isótopo de carbono capturado, por lo que se logra un volumen de una mezcla de enriquecida con monóxido de isótopo de carbono.

- 45 La etapa de producción puede además comprender una etapa de cambio de gas portador para la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial si la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial está compuesta de dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador no adecuado como gas portador para monóxido de carbono debido a las propiedades molecular similares, tal como nitrógeno. Más en detalle la etapa de proporcionar dióxido de

isótopo de carbono en un segundo gas portador adecuado tal como He, Ar, comprende las etapas de:

- Inundar la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial mediante un dispositivo de captura de dióxido de carbono, en el que se captura el dióxido de isótopo de carbono pero no dicho primero gas portador. El dispositivo de captura de dióxido de carbono se describirá en detalle más adelante.

5 • Purgar dicho dispositivo de captura de dióxido de carbono con dicho segundo gas portador adecuado para eliminar los restos de dicho primero gas portador.

- Liberar dicho dióxido de isótopo de carbono capturado en dicho segundo gas portador.

La etapa de síntesis de marcado que puede seguir a la etapa de producción utiliza la mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono como reactivo de marcado. Más en detalle la etapa de síntesis de marcado comprende las etapas de:

10

- Proporcionar una cámara de reacción de alta presión que tiene entradas de líquido y gas y una superficie en el fondo de la misma. La cámara de reacción se describirá en detalle más adelante.

- Proporcionar un volumen de reactivo a marcar que comprende un iniciador de radical, mediador, yoduro de alquilo o arilo y un nucleófilo (por ejemplo, amina, agua o alcohol).

15 Un nucleófilo se define como un reactivo que forma un enlace con su agente de reacción (el electrófilo, en concreto intermedio de acilación [*carbonil*-¹¹C]) dando ambos electrones de unión. En realizaciones preferidas, nucleófilos son aminas, agua, o alcoholes.

Un iniciador es una sustancia introducida en un sistema de reacción con el fin de producir una reacción de inicio. El inicio es una reacción o procedimiento que genera radicales libres que entonces inducen una reacción en cadena.

20 Un iniciador de radical térmico se puede definir como un compuesto térmicamente lábil que produce radicales libres capaces de iniciar una reacción en cadena de radical.

Un mediador es una sustancia implicada en una reacción de radical que sostiene el carácter de cadena de la reacción por realización de la propagación en cadena favorable.

Ejemplos de nucleófilos, iniciador de radical, y mediador se proporcionará en detalle más adelante.

25 • Introducir la mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción por la entrada de gas.

- Introducir, a alta presión, dicho volumen de reactivo en la cámara de reacción por la entrada de líquido.

- Calentar la cámara de reacción.

- Esperar un tiempo determinado previamente mientras se produce la síntesis de marcado.

30 • Recoger la solución del compuesto marcado de la cámara de reacción.

La solución a marcar puede además comprender bases para facilitar la reacción. Bases son los compuestos capaces de desprotonar nucleófilos para incrementar su reactividad. Ejemplos de bases se proporcionará más adelante.

35 La etapa de esperar un tiempo determinado previamente puede además comprender el ajuste de la temperatura de la cámara de reacción de manera que se potencia la síntesis de marcado.

Fig. 2 muestra esquemáticamente la producción de dióxido de carbono [¹¹C] y sistema de marcado. El sistema está compuesto de tres bloques principales, cada una manejando una de las tres etapas principales del procedimiento de producción y marcado:

40 El bloque A se usa para realizar un cambio de gas portador para una mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial, si la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial está compuesta de dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador no adecuado como gas portador para monóxido de carbono.

El bloque B se usa para realizar la conversión de dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono, y purificar y concentrar la mezcla de gas de monóxido de isótopo de carbono convertido.

El bloque C se usa para realizar el monóxido de isótopo de carbono síntesis de marcado.

45 El bloque A es normalmente necesario debido al hecho de que el dióxido de isótopo de carbono usualmente se produce usando la reacción de ¹⁴N(p,α)¹¹C en un gas diana que contiene nitrógeno y 0,1% de oxígeno, bombardeado con protones 17 MeV, por lo cual la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial comprende nitrógeno como gas portador. Sin embargo, comparado con monóxido de carbono, el nitrógeno muestra ciertas

similitudes en propiedades moleculares que lo hacen difícil de separarlos entre sí, por ejemplo, en un dispositivo de captura, por lo cuales difícil de incrementar la concentración de monóxido de isótopo de carbono en tal mezcla de gas. Los gases portadores pueden en cambio ser helio o argón.

5 El bloque A también se puede usar para cambiar la presión del gas portador (por ejemplo, entre 1 y 4 bar (100 y 400 Kpa), en el caso de que el sistema externo no tolere la presión de gas necesaria en el bloque B y C. En una realización alternativa la mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial está compuesta de dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador que es adecuado como gas portador para monóxido de carbono, por lo que el bloque A se puede simplificar o incluso excluir.

10 De acuerdo con un tipo de dispositivo preferido (Fig. 2), el bloque A está compuesto de una primera válvula V1, un dispositivo de captura de dióxido de carbono 8, y una segunda válvula V2.

15 La primera válvula V1 tiene una entrada de dióxido de carbono 10 conectada a una fuente de mezcla de gas de dióxido de isótopo de carbono inicial 12, una entrada de gas portador 14 conectada a una fuente de gas portador adecuada 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 captura de dióxido de carbono 8. La válvula V1 se puede hacer funcionar de dos formas A, B, en la forma A la entrada de dióxido de carbono 10 está conectada a la primera salida 18 y la entrada de gas portador 14 está conectada a la segunda salida 22, y en la forma B la entrada de dióxido de carbono 10 está conectada a la segunda salida 22 y la entrada de gas portador 14 está conectada a la primera salida 18.

20 Además de la primera entrada 20, la segunda válvula V2 tiene una segunda entrada 24 conectada al dispositivo de captura de dióxido de carbono 8. La segunda válvula V2 además tiene una salida de desechos 26, y una salida de producto 28 conectada a una entrada de producto 30 del bloque B. la válvula V2 se puede hacer funcionar de dos formas A, B, en la forma A la primera entrada 20 está conectada a la salida de desecho 26 y la segunda entrada 24 está conectada a la salida de producto 28, y en la forma B la primera entrada 20 está conectada a la salida de producto 28 y la segunda entrada 24 está conectada a la salida de desecho 26.

25 El dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 es un dispositivo en el que dióxido de carbono está capturado pero no dicho gas portador, después de esto dicho dióxido de carbono capturado se puede liberar de una manera controlada. Esto preferiblemente se puede lograr por el uso de una captura en frío, tal como una columna que contiene un material que está en estado frío, (por ejemplo, -196°C como en nitrógeno líquido o -186°C como en argón líquido) selectivamente captura de dióxido de carbono y en un estado caliente (por ejemplo, +50°C) libera el dióxido de carbono capturado. (en este texto la expresión "captura en frío" no se restringe al uso de criogénicos. De este modo, están incluidos los materiales que capturan el compuesto tóxico a temperatura ambiente y lo liberan a una temperatura más alta). Ejemplos de material adecuado con sílice y porapac Q®. El comportamiento de captura de una columna de sílice o una columna de porapac se libera a interacciones dipolo-dipolo o posibilidad de interacciones Van der Waal. Dicha columna 8 está principalmente formada de manera que el volumen del material de captura va a ser bastante más grande para capturar de manera eficaz (> 95%) de dióxido de isótopo de carbono, y suficientemente pequeña para no prolongar la transferencia de dióxido de carbono capturado en el bloque B. En el caso de porapac Q® y un flujo de 100 ml de nitrógeno/ min, el volumen debe ser 50 - 150 ml. El enfriamiento y calentamiento del dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 se puede además disponer de manera que se realice en un procedimiento automatizado, por ejemplo, reduciendo automáticamente la columna en el nitrógeno líquido y trasladándolo de ahí en la disposición de calentamiento.

30

35

40

De acuerdo con el tipo de dispositivo preferido de la Fig. 2, el bloque B está compuesto de un dispositivo de reactor 32 en el que el dióxido de isótopo de carbono se convierte en monóxido de isótopo de carbono, un dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34, una válvula de comprobación 36, y un dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, todos los cuales están conectados en línea.

45 El dispositivo de reactor 32 es un horno reactor que comprende un material que cuando se calienta al intervalo de temperatura correcto convierte el dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono, en el que dicho material es zinc o molibdeno o cualquier otro elemento o compuesto con propiedades reductoras similares. Si el dispositivo reactor 32 es un horno de zinc se debe calentar hasta 350 a 400°C, y es importante que la temperatura se regule con alta precisión. El punto de fusión de zinc es 420°C y el horno de zinc rápidamente pierde la capacidad de transformar dióxido de carbono en monóxido de carbono cuando la temperatura alcanza por encima de 410 °C, probablemente al cambio de las propiedades de la superficie. El material debe ser eficaz en relación a su cantidad para asegurar que se pueda usar una pequeña cantidad, lo que minimizará el tiempo necesario para transferir la radiactividad desde el dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 al posterior dispositivo de captura de monóxido de carbono 38. La cantidad de material en el horno debe ser lo suficientemente grande para asegurar una vida útil práctica para el horno (al menos varios días). En el caso de granúlos de zinc, el volumen debe ser 100 - 1000 µl.

50

55

El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 se usa para eliminar cantidades pequeñas de dióxido de isótopo de carbono de la mezcla de gas que sale del dispositivo reactor 32. En el dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34, dióxido de isótopo de carbono se captura pero no el monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador. El dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 puede estar compuesto de una columna que

contiene ascarita® (es decir, hidróxido de sodio sobre sílice). El dióxido de isótopo de carbono que no ha reaccionado en el dispositivo reactor 32 se captura en esta columna (reacciona con hidróxido de sodio y se convierte en carbonato de sodio), mientras el monóxido de isótopo de carbono para a su través. La radiactividad en el dispositivo de eliminación de dióxido de carbono 34 se controla ya que un alto valor indica que el dispositivo reactor 32 no está funcionando de manera apropiada.

Del mismo modo que el dispositivo de captura de dióxido de carbono 8, el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, tiene un estado de captura y liberación. En el estado de captura de monóxido de isótopo de carbono está capturado selectivamente pero no dicho gas portador, y en el estado de liberación dicho monóxido de isótopo de carbono capturado se libera de una manera controlada. Preferiblemente esto se puede lograr mediante el uso de una captura en frío, tal como una columna que contiene sílice o materiales de propiedades similares, tales como tamices moleculares. Tal captura en frío selectivamente captura de monóxido de carbono en un estado frío por debajo de -100°C, por ejemplo, -196°C como en nitrógeno líquido o -186°C como en argón líquido, y libera el monóxido de carbono capturado en un estado caliente (por ejemplo, +50°C). El comportamiento de captura de la columna de sílice está relacionado con las interacciones dipolo-dipolo o posiblemente interacciones Van der Waal. La capacidad de la columna de sílice para capturar el monóxido de isótopo de carbono se reduce si el helio, que lleva radiactividad, contiene nitrógeno. Una justificación es que ya que las propiedades físicas de nitrógeno son similares al monóxido de carbono, nitrógeno compite con monóxido de carbono para los sitios de captura de sílice.

De acuerdo con el tipo preferido de dispositivo de la Fig. 2, bloque C está compuesto de una primera y segunda válvula V3 y V4 de la cámara de reacción, la cámara de reacción 50 anteriormente mencionada, una válvula V5 de reactivo, un bucle de inyección 70 y una válvula V6 de disolvente.

La primera válvula V3 de la cámara de reacción tiene una entrada 40 de mezcla de gas conectada al dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, una posición de parada 42, una salida de recogida 44, una salida de desecho 46, y un puerto de conexión 48 de la cámara de reacción conectada a una entrada de gas 52 de la cámara de reacción 50. La primera válvula V3 de la cámara de reacción tiene cuatro formas de actuación A a D. El puerto de conexión 48 de la cámara de reacción está: en la forma A conectada a la entrada de la mezcla de gas 40, en la forma B conectada a la posición de parada 42, en la forma C conectada a la salida de recogida 44, y en la forma D conectada a la salida de desecho 46.

La cámara de reacción 50 (micro-autoclave) tiene una entrada de gas 52 y una entrada de líquido 54, que están dispuestas de tal manera que terminan en la superficie inferior de la cámara. Entrada de gas 52 también se puede usar como salida de producto después que el marcado ha terminado. Durante la operación la mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono se introduce en la cámara de reacción 50 a través de la entrada de gas 52, donde después que la solución se ha marcado con complejo de metal de transición a alta presión entra en la cámara de reacción 50 a través de la entrada de líquido 54. Las Fig. 3a y 3b muestra vistas esquemáticas de dos cámaras de reacción preferidas en sección transversal. La Fig. 3a es una cámara cilíndrica que es medianamente fácil de producir, mientras que la cámara esférica de la Fig. 3b realización más preferida, ya que la relación área de superficie - volumen de la cámara además está minimizada. Una relación mínima de área de superficie - volumen optimiza la recuperación del producto marcado optimiza la recuperación de producto marcado y minimiza las posibles reacciones con el material de superficie. Debido a la "construcción de campana de inmersión" de la cámara de reacción 50, tanto la entrada de gas 52 como la entrada de líquido 54 se llega a cargar de líquido y la cámara de reacción 50 se carga desde el fondo hacia arriba. El volumen de gas que contiene monóxido de isótopo de carbono es de este modo capturado y proporciona un contacto eficaz con la mezcla de reacción. Ya que la presión final del líquido es aproximadamente 80 veces mayor que la presión de gas original, el final como volumen será menos de 2 % del volumen de líquido de acuerdo con la ley de gas general. De este modo, dará como resultado un pseudo sistema de una fase. En la presente solicitud, el término "pseudo sistema de una fase" significa un volumen cerrado con una pequeña relación área de superficie a volumen que contiene > 96% de líquido y < 4% de gas a presiones que exceden de 200 bar. En la mayoría de las síntesis la transferencia de monóxido de carbono desde la fase gaseosa a la fase líquida no será la etapa de limitación de velocidad. Después de que ha terminado el volumen marcado se transfiere aproximadamente de manera cuantitativa desde la cámara de reacción mediante la presión interna por la entrada de gas/salida de producto 52 y la primera válvula V3 de la cámara de reacción en la posición C.

La segunda válvula V4 de cámara de reacción tiene un puerto de conexión 54 de cámara de reacción, una salida de desecho 58, y una entrada 60 de reactivo. La segunda válvula V4 de la cámara de reacción tiene dos formas de operación A y B. El puerto de conexión 56 de la cámara de reacción está: en la forma A conectada a la salida de desecho 58, y en la forma B está conectada a la entrada de reactivo 60.

La válvula V5 de reactivo, tiene una salida de reactivo 62 conectada a la entrada de reactivo 60 de la segunda válvula V4 de la cámara de reacción, una entrada 64 y salida 66 del bucle de inyección entre las que está conectado el bucle 70, una salida de desecho 68, una entrada de reactivo 71 conectada a una fuente de reactivo, y una entrada de disolvente 72. La válvula V5 de reactivo, tiene dos formas de funcionamiento A y B. En la forma A la entrada de reactivo 71 está conectada a la entrada 64 del bucle de inyección, y la salida 66 del bucle de inyección está conectada a la salida de desecho 68, por la que se puede añadir un reactivo al bucle de inyección 70. En la forma B la entrada 72 de disolvente está conectada a la entrada 64 del bucle de inyección, y la salida 66 del bucle de

inyección está conectada a la salida de reactivo 62, por la que el reactivo almacenado en el bucle de inyección 70 se pueda forzar por la segunda válvula V4 de la cámara de reacción en la cámara de reacción 50 si se aplica una alta presión sobre la entrada 72 de disolvente.

5 La válvula V6 de disolvente, tiene una salida 74 de disolvente conectada a la entrada 72 de disolvente de la válvula V5 del reactivo, una posición de parada 76, una salida de desecho 78, y una entrada de disolvente 80 conectada a una bomba de HPLC (Cromatografía Líquida de Alto rendimiento) de suministro de disolvente o cualquier bomba de líquido capaz de bombear disolventes orgánicos a 0 - 10 ml/ min a una presión de hasta 400 bar (40000 Kpa Kpa) (no mostrado). La válvula V6 de disolvente, tiene dos formas de actuación A y B. En la forma A la salida de disolvente 74 está conectada a la posición de parada 76, y la entrada de disolvente 80 está conectada a la salida de desecho 78. En la forma B la salida de disolvente 74 está conectada a la entrada de disolvente 80, por la cual el disolvente se puede bombear en el sistema a alta presión por bombeo de HPLC.

15 Excepto para el pequeño volumen de sílice en el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, una importante diferencia en comparación con el dispositivo de captura de dióxido de carbono 8, así como con toda la técnica relacionada, es el procedimiento usado para la liberación de monóxido de carbono. Después de la captura de monóxido de carbono sobre el dispositivo de captura de monóxido de carbono 8, válvula V3 se cambia de la posición A a B para detener el flujo desde el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 e incrementa la presión de gas sobre el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 e incrementa la presión de gas sobre el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 a la presión de gas de alimentación establecida (3 - 5 bar (300 - 500 Kpa)). El dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 se calienta después para liberar el monóxido de carbono de la superficie de sílice mientras no expande de manera significativa el volumen de monóxido de carbono en el gas portador. La válvula V4 se cambia de la posición A a B y la válvula V3 después se cambia de la posición B a A. En este caso el monóxido de carbono se transfiere rápidamente y casi cuantitativamente en un microtapón bien definido en la cámara de reacción 50. El microtapón se define como un volumen de gas menor de 10% del volumen de la cámara de reacción 50, que contiene la sustancia tóxica (por ejemplo, 1 - 20 µl). Este único procedimiento para la eficiente transferencia de masa a una pequeña cámara de reacción 50, que tiene una salida cerrada, tiene los siguientes requisitos previos:

- Se debe usar una microcolumna 38 definida como sigue. El volumen del material de captura (por ejemplo, sílice) debe ser lo suficientemente grande para capturar de manera eficaz (> 95%) el monóxido de isótopo de carbono, y lo suficientemente pequeño (< 1% del volumen de una cámara de reacción 50 posterior) para permitir una concentración máxima de monóxido de isótopo de carbono. En el caso de sílice y un volumen de cámara de reacción 50 de 200 µl, el volumen de sílice debe ser 0,1 - 2 µl.
- Los volúmenes muertos de las tuberías y válvula (s) que conecta (n) la columna de sílice y la cámara de reacción 50 debe ser mínima (<10% del volumen del microautoclave).
- La presión del gas portador debe ser 3 - 5 veces mayor que la presión en la cámara de reacción 50 antes de la transferencia (101,32501 kPa (1 atm.)).

En un tipo específico preferido de dispositivo, los materiales y componentes se eligen como sigue. Se usan válvulas de alta presión de Valco®, Reodyne® o Cheminert®. Se usa tubería de acero inoxidable con diámetro exterior de 1/16" (0,794 mm) excepto par alas conexiones de la columna porapac 8, la columna de sílice 38 y la cámara de reacción 50 eran de tubería de acero inoxidable de diámetro exterior de 1/32" (0,397 mm) se usan con el fin de facilitar el movimiento de traslación. Las conexiones entre V1, V2 y V3 deben tener un diámetro interno de 0,2 - 1 mm. El requerimiento es que el diámetro interno debe ser lo suficientemente grande para no obstruir la posibilidad de lograr el flujo final de He (2 - 50 ml/ min) a través del sistema, y lo suficientemente pequeño para no prolongar el tiempo necesario para transferir la radiactividad de la columna porapac 8 a la columna de sílice 38. El volumen muerto entre las conexiones V3 y el autoclave se debe minimizar (< 10% del volumen de autoclave). El diámetro interno (0,05 - 0,1 mm) de la conexión debe ser suficientemente grande para permitir el flujo óptimo de He (2 - 50 ml/ min). El volumen muerto de la conexión entre V4 y V5 debe ser menor que 10% del volumen del autoclave.

50 Cuando la columna 8 es una columna porapac, preferiblemente está compuesta de tubo de acero inoxidable (diámetro externo = 1/8" (3,18 mm) diámetro interno = 2 mm, l = 20mm) llenada con PorapacQ® y equipada con tamices de acero inoxidable. La columna de sílice 38 preferiblemente está compuesta de tubo de acero inoxidable (diámetro externo = 1/16" (1,588 mm), diámetro interno = 0,1 mm) con una cavidad (d = 1 mm, h = 1 mm, V = 0,8 µl) al final. La cavidad se llena con polvo de sílice (malla 100/80) de tipo de fase estacionaria de GC. El extremo de la columna se carga contra un tamiz de acero inoxidable.

Se debe hacer notar que un amplio intervalo de materiales diferentes se puede usar en los dispositivos de captura. Si se elige un material de GC, los criterios deben ser buen retraso y buena configuración de máximo para el dióxido de carbono y monóxido de carbono respectivamente. Esto último asegurará la recuperación óptima de la radiactividad.

A continuación se proporciona una descripción detallada de un procedimiento de producción de isótopo de carbono usando un sistema ejemplar como se ha descrito anteriormente.

ES 2 386 364 T3

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

1. V1 en la posición A, V2 en la posición A, V3 en la posición A, V4 en la posición A, flujo de helio con una presión máxima de 5 bar. Con esta situación, el flujo de helio va a través de la columna de captura de dióxido de carbono [^{11}C], el horno de zinc, la columna de captura de monóxido de carbono [^{11}C], la cámara de reacción 50 y sale a través de V4. El sistema está acondicionado, la cámara de reacción 50 está libre de disolvente y se puede comprobar que el helio puede fluir a través del sistema con al menos 10 ml/min.
2. El horno se enciende y se fija a 400°C.
3. Las columnas de captura de dióxido de carbono [^{11}C] y monóxido de carbono [^{11}C] se enfrían con nitrógeno líquido. A -196°C, la columna de porapac y de sílice captura de manera eficaz dióxido de isótopo de carbono y monóxido de isótopo de carbono respectivamente.
4. V5 en la posición A (carga). El bucle de inyección (250 μl), unido a V5, se carga con la mezcla de reacción.
5. La bomba de HPLC está unida a un matraz con THF destilado recientemente (u otro disolvente de alta calidad) y se cebó. V6 en la posición A.

La producción de dióxido de isótopo de carbono se puede realizar por las etapas 6 a 7:

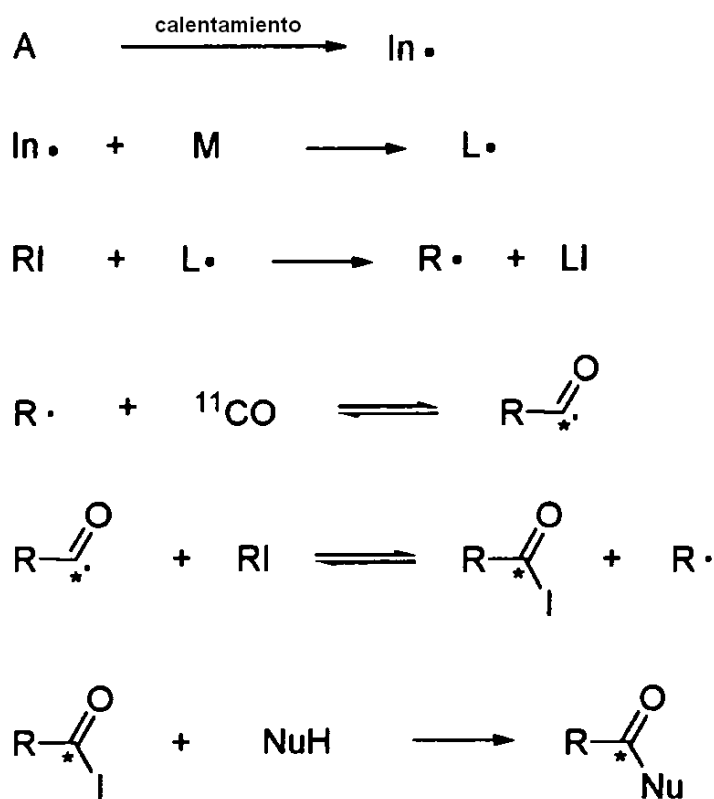
6. El dióxido de isótopo de carbono se produce usando la reacción de $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en un gas diana que contiene nitrógeno (AGA, Nitrógeno 6.0) y 0,1 % de oxígeno (AGA, Oxígeno 4.8), bombardeado con protones 17 MeV.
7. El dióxido de isótopo de carbono se transfiere al aparato que usa nitrógeno con un flujo de 100 ml/min.

La síntesis de isótopo de carbono se puede realizar después de esto por las etapas 8 a 16

8. V1 en la posición B y V2 en la posición B. El flujo de nitrógeno que contiene el dióxido de isótopo de carbono se dirige ahora a través de la columna de porapac (enfriada hasta -196 °C) y sale a través de la línea de desecho. Se controla la radiactividad capturada en la columna de porapac.
9. Cuando la radiactividad llega a un máximo, V1 se cambia a la posición A. Ahora el flujo de helio se dirige a través de la columna de porapac y sale a través de la línea de desecho. Por esta operación las tuberías y la columna de porapac están libres de nitrógeno.
10. V2 en la posición A y la columna de porapac se calienta hasta 50 °C. Ahora la radiactividad se libera de la columna de porapac y se transfiere con un flujo de helio de 10 ml/ min en el horno de zinc donde se transforma en monóxido de isótopo de carbono.
11. Antes de alcanzar la columna de sílice (enfriada hasta -196 °C), el flujo de gas pasa la columna de ascarita. Ahora el monóxido de isótopo de carbono está capturado en la columna de sílice. Se controla la radiactividad en la columna de sílice y cuando la válvula tiene un máximo, V3 se fija en la posición B y entonces V4 se fija en la posición B.
12. La columna de sílice se calienta hasta aproximadamente 50 °C, que libera el monóxido de isótopo de carbono. V3 se fija en la posición A y el monóxido de isótopo de carbono se transfiere a la cámara de reacción 50 dentro de 15 s.
13. V3 se fija en la posición B, V5 se fija en la posición B, la bomba de HPLC se enciende (flujo 7 ml/ min) y 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 fija (por ejemplo 40 Mpa), se apaga automáticamente y entonces V6 se fija en la posición A.
14. La cámara de reacción 50 se mueve en la cavidad de un bloque de calentamiento que contiene un líquido de alto punto de ebullición (por ejemplo, polietilenglicol o aceite mineral). La temperatura del bloque de calentamiento está usualmente en el intervalo de 100 - 200°C.
15. Después de un tiempo suficiente de reacción (usualmente 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 enjuagar por el siguiente procedimiento: V3 se fija en la posición B, la bomba de HPLC se enciende, 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 transfiriendo por lo tanto el volumen de enjuague al vial de recogida.

Con la versión automática completamente desarrollada recientemente del sistema de la cámara de reacción 50, el valor de monóxido de carbono [^{11}C] como precursor para trazadores marcados con ^{11}C ha llegado a ser comparable

- con yoduro de metilo [^{11}C]. Actualmente, yoduro de metilo [^{11}C] es el precursor de ^{11}C usado más frecuentemente ^{11}C -precursor debido a la fácil producción y manipulación y ya que los grupos adecuados para marcar con yoduro de metilo [^{11}C] (por ejemplo, grupos metilo unidos por heteroátomos) son comunes entre sustancias biológicamente activas. Los grupos carbonilo, que se pueden marcar convenientemente con monóxido de carbono [^{11}C], son también comunes entre las sustancias biológicamente activas. En muchos casos, debido a los episodios metabólicos in vivo, un grupo carbonilo puede ser incluso más ventajoso que un grupo metilo como posición de marcado. El uso de monóxido de carbono [^{11}C] para la producción de trazadores PET puede de este modo llegar a ser un complemento interesante al yoduro de metilo [^{11}C]. Además, mediante el uso de tecnología similar, tal procedimiento lo más probablemente será aplicable a la síntesis de compuestos sustituidos de ^{13}C y ^{14}C .
- 10 Las principales ventajas de la presente invención son superar las limitaciones de la reacción mediada por metal de transición para sintetizar los compuestos marcados con ^{11}C usando yoduros de alquilo/arilo y alcoholes como precursores y para permitir el uso de precursores fotosensibles y la generación de compuestos fotosensibles marcados radiactivamente. Los niveles de radiactividad específica son altos comparados con los procedimientos alternativos tales como reacciones de Grignard para la preparación de compuestos [carbonil- ^{11}C].
- 15 El esquema de reacción general para la síntesis de compuestos marcados es como se ilustra a continuación:



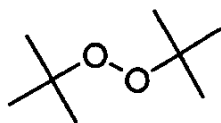
Esquema 1

- En el que * indica la posición marcada con ^{11}C ; A es un iniciador térmico de radical; In es un radical (es) producido (s) por A; M es un mediador de radical; L. es un radical que se produce por la reacción de In y M; RI es un yoduro de alquilo o arilo y NuH es un nucleófilo.
- 20

Definiciones y ejemplos de precursores de reacción son como sigue.

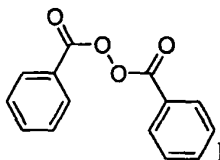
- Un iniciador (A) es una sustancia introducida en un sistema de reacción con el fin de llevar a cabo una reacción de inicio. Iniciación es una reacción o procedimiento que genera radicales libres (In.) que después inducen una reacción en cadena (esquema 1). Un iniciador de radical térmico (A) se puede definir como un compuesto térmicamente lábil que produce radicales libres capaces de iniciar una reacción en cadena de radical. Los ejemplos preferidos de iniciadores de radical son:
- 25

- Peróxidos de alquilo:



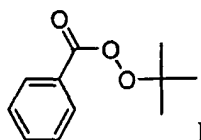
Peróxido de terc-butilo

- Peróxidos de acilo:



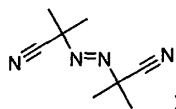
5 Peróxido de dibenzoílo

- Perésteres:



Éster terc-butílico del ácido benceno carboperoxoico

- Compuestos azo:



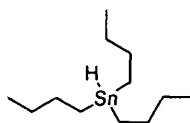
10

2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)

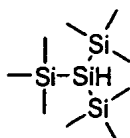
Un mediador (M) es una sustancia implicada en una reacción de radical que sostiene un carácter de cadena de la reacción. En el esquema 1 anterior, In[•] no es capaz de extraer un átomo de yodo de RI. En su lugar In[•] extrae átomo o grupo del mediador M para formar radical reactivo L[•] que a su vez reacciona con el yoduro de alquilo RI que extrae el átomo de yodo. De esta forma la conversión global llega a ser favorable. Los mediadores de radical pueden ser compuestos con átomo de hidrógeno unido débilmente, que se extrae por In[•] (el radical formado sobre la descomposición térmica de A, etapa 1), y se ejemplifica por:

15

- Compuestos organometálicos o elementorgánicos:



20 Hidruro de tributilestaño



Tris(trimetilsilil)silano

Un nucleófilo (NuH) se define como un reactivo que forma un enlace con su agente de reacción (el electrófilo, en concreto intermedio de acilación [*carbonil*-¹¹C]) donando ambos electrones de unión. En la realización preferida los nucleófilos son aminas, agua, y alcoholes. Nucleófilos (NuH) pueden ser, pero no se limitan a, nucleófilos de heteroátomos, por ejemplo, aminas (Nu=R'R''N), agua (Nu=OH) o alcoholes (Nu=R'''O).

25

Las aminas usadas como precursores en la presente invención tienen una fórmula

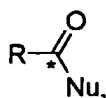


en la que R' y R'' son independientemente H, alquilo inferior lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y puede contener, grupos cloro o fluoro.

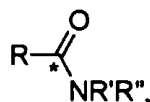
- 5 Los alcoholes usados como precursores en la invención tienen una fórmula de R'''OH, y pueden ser un alcohol primario, secundario o terciario, o fenol, en la que R''' puede ser alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y puede contener grupos cloro-, fluoro-, ceto-, y carboxilo.

Los yoduros usados en esta invención tienen una fórmula RI, donde R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y puede contener grupos cloro-, fluoro-, ceto-, y carboxilo, que están separados por al menos un átomo de carbono del átomo de carbono que lleva el átomo de yoduro.

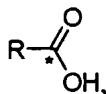
- 10 Los compuestos marcados resultantes tienen una fórmula



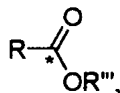
En la que R se define como antes y Nu se define como un nucleófilo desprotonado. Ejemplos de los compuestos marcados son: (1) amidas de una fórmula



- 15 (2) ácidos de una fórmula



y (3) ésteres de una fórmula



En la que R, R', R'' y R''' son como se han definido anteriormente.

- 20 En realizaciones alternativas, se pueden usar aditivos (por ejemplo, bases) para facilitar las reacciones de marcado. Una base se define como cualquier compuesto orgánico o inorgánico que produce anión Nu tras la reacción con aminas, agua, o alcoholes (pero preferiblemente no produce cualesquiera otros productos que puedan ser reactivos hacia los reactivos, intermedios, y productos que impedirán la transformación de marcado radiactivo deseada).
- 25 Ejemplos de base incluyen hidruros de metal alcalino (por ejemplo, KH, NaH), hidróxidos (por ejemplo, KOH), carbonatos (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃), amiduros de metal alcalino (por ejemplo, hexametildisililamiduro de litio), alquil o aril metales (por ejemplo, butil litio, fenil litio). Nucleófilos se pretratan por una base tal antes de mezclar con RI. El término "pretratar" significa que tal base se disuelve en o reacciona con nucleófilos.

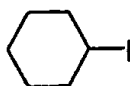
Las amidas, ácidos, y ésteres proporcionan trazadores de PET valiosos en diversos estudios de PET.

Ejemplos

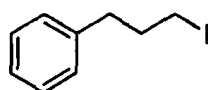
- 30 La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Ejemplo I - Precursores y productos resultantes

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



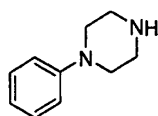
(Yodo ciclohexano)



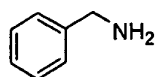
((3-Yodo-propil)benceno)

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

5



(1-Fenil-piperazina)



(Bencilamina)

10 H₂O

(Agua)

CH₃OH

(Metanol)

Lista 1b. Nucleófilos usados como precursores en la síntesis de compuestos marcados

15 Los siguientes experimentos ilustran la presente invención. La carbonilación de radical usando cantidades submicromolares de monóxido de carbono [¹¹C] se realiza produciendo el marcado con los compuestos mostrados en la Tabla 1 como compuestos diana.

Tabla 1. Rendimientos de compuestos químicos radiactivos para compuestos marcados con ¹¹C

n	Compuesto marcado ^a	Disolvente	Iniciador / mediador	Conv. de ¹¹ CO (%)	Pureza (%)	Rendimiento ^b (%)	Rendimiento aislado (%)
1		NMP	2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) / TTMSS ^c	73	83	64	-
2		THF / metanol	1,1'-azobis(ciclohexano carbonitrilo) / TTMSS ^c	39	66	26	-
3		THF / agua	2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) / TTMSS	48	58	28	-
4		THF	1,1'-azobis(ciclohexano carbonitrilo) / TTMSS ^c	30	63	19	-

^a La posición de la marca ¹¹C se denota por un asterisco. ^b Rendimiento de compuesto químico radiactivo corregido por decaimiento determinado por LC. ^cTris (trimetilsilil)silano

Ejemplo 2 – Información técnica

La producción de dióxido de carbono [^{11}C] se realizó usando un ciclotrón Scanditronix MC-17 en Uppsala Imanet. Se empleó la reacción de $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en una Diana de gas que contenía nitrógeno (Nitrógeno 6.0) y 0,1% de oxígeno (Oxígeno 4.8), que se bombardeó con protones 17 MeV.

- 5 Se obtuvo monóxido de carbono [^{11}C] por reducción de dióxido de carbono [^{11}C] como se ha descrito previamente (Kihlberg, T.; Långström, B. *Method and apparatus for production and use of [^{11}C] carbon monoxide un labeling synthesis*. Solicitud de Patente Sueca nº 0102174-0 en tramitación).

- 10 El análisis por cromatografía líquida (LC) se realizó con una bomba de gradiente y un detector de UV de longitud de onda variable en serie con un detector de flujo $\beta+$. Un aparato de síntesis automático, Synthia (Bjurling, P.; Reineck, R.; Wcompoundberd, G.; Gee, A. D.; Sutcliffe, J.; Långström, B. In *Proceedings of the VI^o workshop on targetry and target chemistry*; TRIUMF: Vancouver, Canadá, 1995; p 282 - 284) se usó para la purificación por LC de los productos marcados.

Radiactividad se midió en una cámara de iones. En el análisis de los compuestos marcados con ^{11}C , se usaron sustancias de referencia sin cambiar isotópicamente para comparación en todos los desarrollos de LC.

- 15 Se registraron los espectros de RMN a 400 MHz para ^1H y a 100 MHz para ^{13}C , a 25°C. Los desplazamientos químicos se referenciaron a TMS mediante las señales de disolvente.

Se realizó análisis de LC-MS con ionización por electropulverización.

Disolventes: THF se destiló bajo nitrógeno a partir de sodio/benzofenona; todos los otros disolventes eran de calidad comercial. Los disolventes se purgaron con helio.

- 20 Los yoduros de alquilo estaban comercialmente disponibles o se preparaban de otra manera a partir de bromuros de alquilo comerciales por la reacción de Finkelstein.

Ejemplo 3 – Preparación de compuestos [carbonil- ^{11}C]

- 25 Procedimiento general: se colocaron un nucleófilo, un alcohol, agua o amina (150 μmol), iniciador de radical y mediador de radical en un vial tapado (1 ml, purgado antes con nitrógeno para retirar el aire) y se disolvieron en un disolvente (500 μl). Se añadió un yoduro (150 μmol) a la solución aproximadamente 7 minutos antes del comienzo de la síntesis. La mezcla resultante se presurizó (sobre 40 MPa) en el autoclave, se cargó previamente con mezcla de monóxido de carbono [^{11}C] (10^{-8} - 10^{-9} mol) y gas helio. La mezcla se calentó durante 5 entre 30°C y 150°C. Después la mezcla de reacción bruta se transfirió desde el autoclave a un vial tapado, se mantuvo a presión reducida.
- 30 Después de medir la radiactividad el vial tapado se purgó con nitrógeno y se midió la radiactividad otra vez. El producto bruto se diluyó con acetonitrilo (0,6 ml) y se inyectó en LC semipreparativa.

35

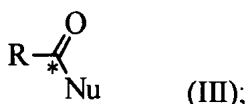
40

45

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de síntesis de marcado, que comprende:

- a) Proporcionar una cámara de reacción de alta presión que tiene una entrada de líquido y una entrada gas y una superficie en el fondo de la misma.
- 5 b) Proporcionar un volumen de reactivo a marcar que comprende un iniciador de radical térmico A, mediator M, yoduro de alquilo o arilo RI y un nucleófilo NuH.
- c) Introducir una mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción por la entrada de gas,
- d) Introducir, a alta presión, dicho volumen de reactivo en la cámara de reacción por la entrada de líquido.
- 10 e) Calentar la cámara de reacción y esperar un tiempo determinado previamente mientras se produce síntesis de marcado,
- f) Recoger una solución del compuesto marcado de Fórmula (III) de la cámara de reacción



15

en la que:

R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y puede contener grupos cloro-, fluoro-, ceto-, y carboxilo, que están separados por al menos un átomo de carbono del átomo de carbono que lleva átomo yoduro, y Nu es un nucleófilo desprotonado;

20

en el que alta presión se define como >30 MPa; y,

en el que el monóxido de isótopo de carbono es monóxido de carbono [^{11}C].

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

- (a) proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas portador adecuado,
- 25 (b) convertir dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono mediante la introducción de dicha mezcla de gas en un horno reactor, en el que dicho horno reactor comprende un material que cuando se calienta al intervalo de temperatura correcto se convierte dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono, y en el que dicho material es zinc o molibdeno o cualquier otro elemento o compuesto con similares propiedades reductoras,
- 30 (c) capturar el monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de captura de monóxido de carbono, en el que el monóxido de isótopo de carbono se captura pero no dicho gas portador, y
- (d) liberar dicho monóxido de isótopo de carbono capturado de dicho dispositivo de captura en un microtapón bien definido, por lo que se logra un volumen de mezcla de gas enriquecida con monóxido de isótopo de carbono.

35

3. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el nucleófilo es una amina, agua o alcohol.

4. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto marcado es una amida, ácido o éster.

5. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el nucleófilo se trata previamente con una base.

40

6. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de introducción del reactivo se realiza usando una presión que es 80 veces mayor que la presión antes de la introducción, con el fin de mantener un pseudosistema de una fase.

7. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado comprende la agitación en la cámara de reacción para potenciar la síntesis de marcado.

8. Un procedimiento de la reivindicación 7, en el que la etapa de esperar un tiempo predeterminado además

comprende el ajuste de la temperatura de la cámara de reacción de manera que está potenciada la síntesis de marcado.

- 9.** Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el iniciador de radical térmico A se selecciona entre una lista que comprende compuestos de peróxidos de alquilo, peróxidos de acilo, perésteres y azo.
- 5 **10.** Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el mediador de radical es hidruro de tributilestano o o tris(trimetilsilil)silano.
- 11.** Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el nucleófilo es un nucleófilo de heteroátomo.

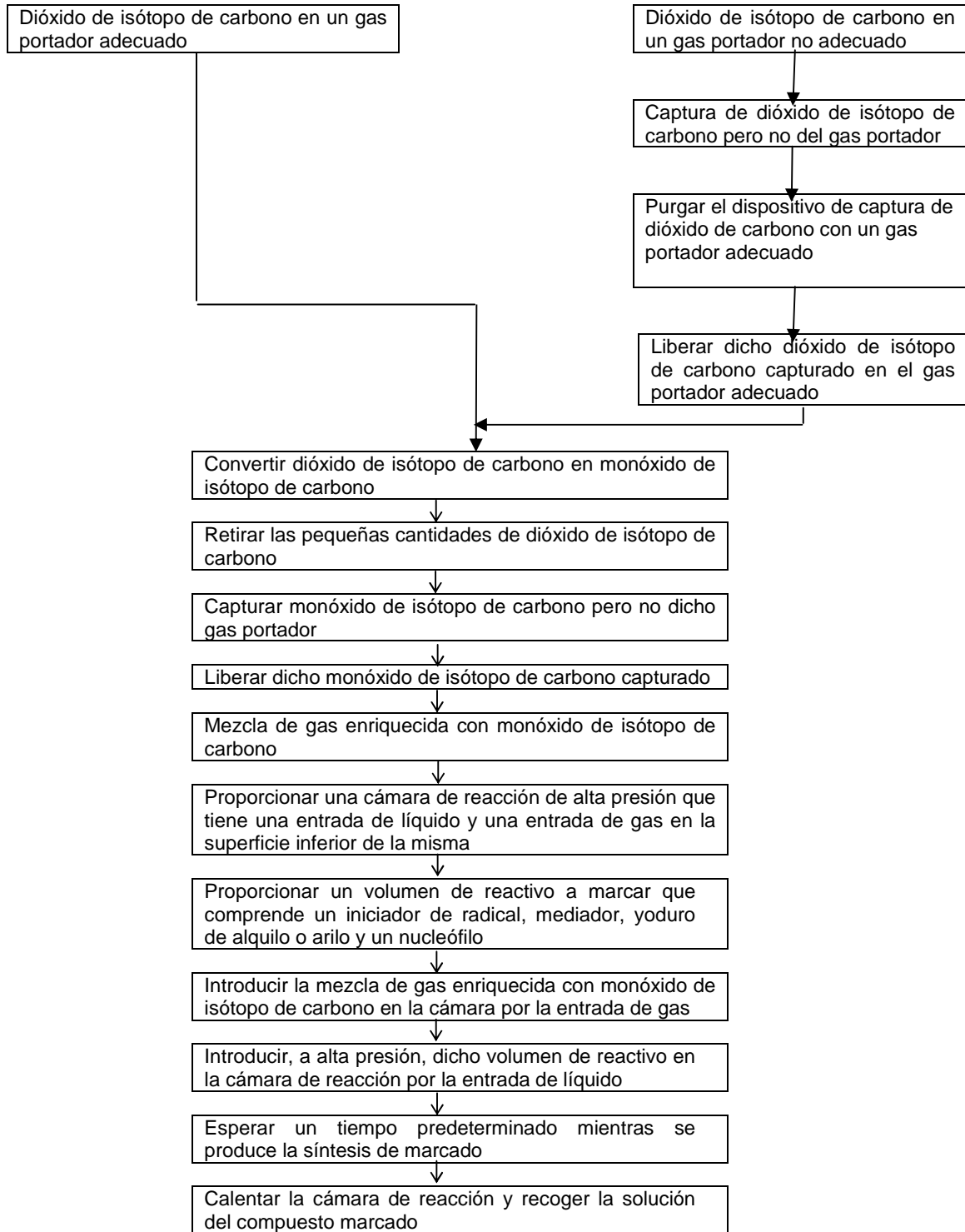


FIG. 1

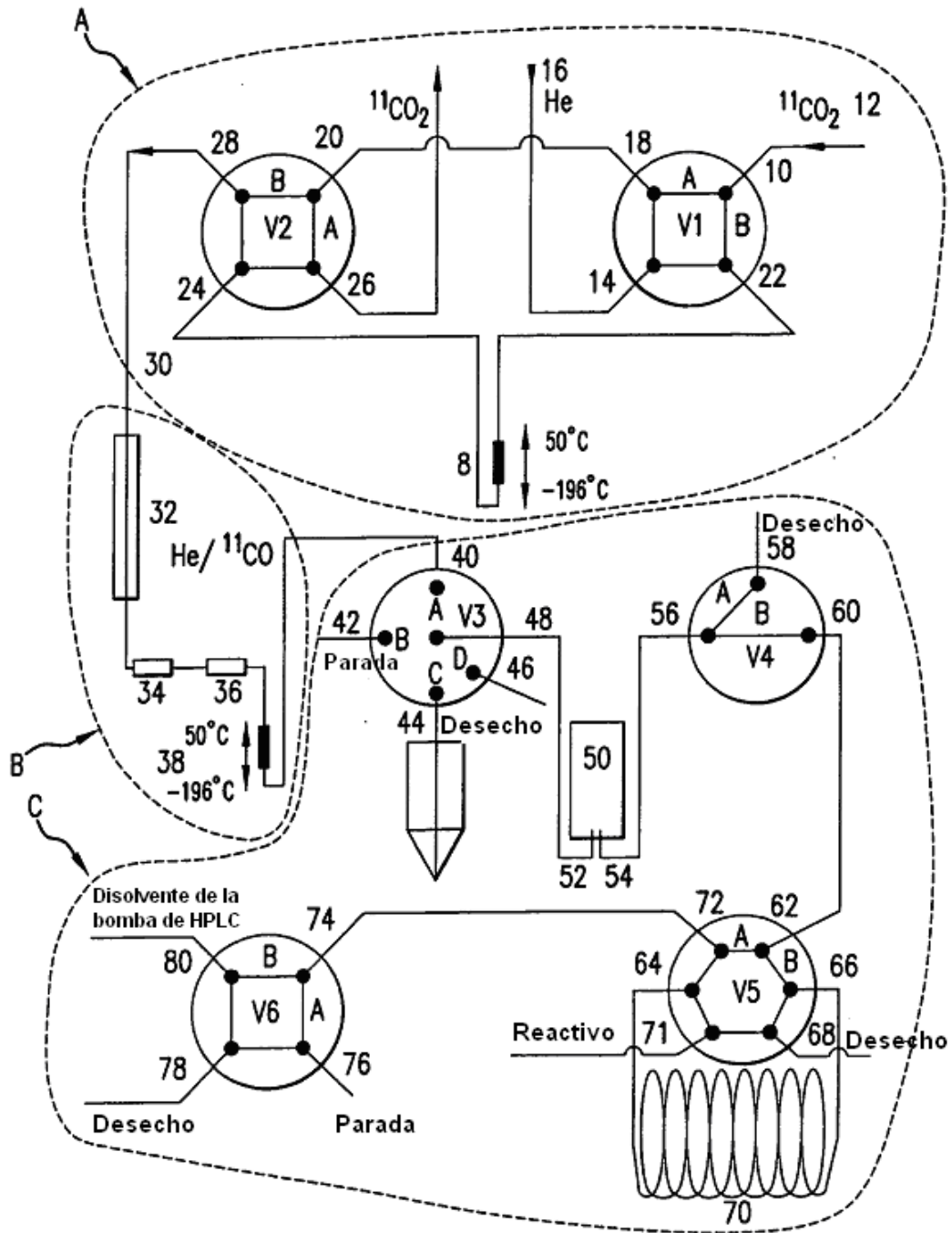


FIG.2

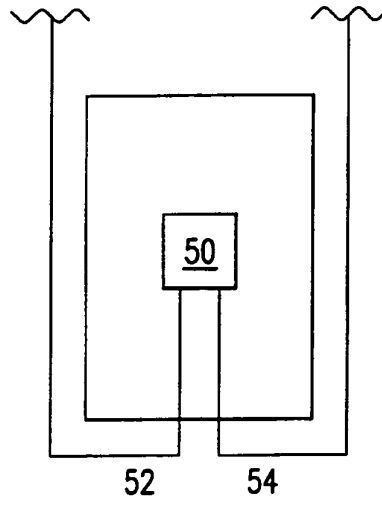


FIG. 3a

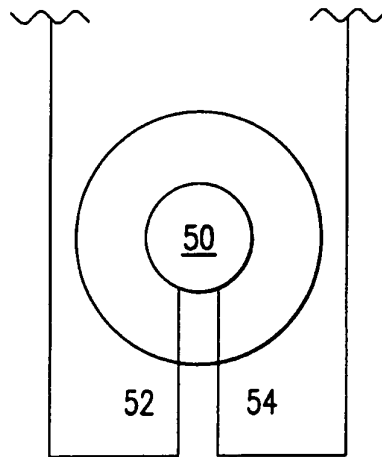


FIG. 3b