

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 699**

51 Int. Cl.:

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2005 E 05850785 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 1817269**

54 Título: **Uso de monóxido de carbono [¹³C] en la síntesis de marcado de amidas marcadas con ¹³C usando carbonilación fotoinducida de radiales libres**

30 Prioridad:

05.11.2004 US 625377 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.03.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**LANGSTROM, BENGT;
KIHLBERG, TOR y
ITSENKO, OLEKSIY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 699 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

Uso de monóxido de carbono [^{11}C] en la síntesis de marcado de amidas marcadas con ^{11}C usando 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 monóxido de isótopo de carbono en síntesis de marcado. Más específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento y a un aparato para la producción de una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de carbono [^{11}C] a partir de una mezcla gaseosa inicial de dióxido de carbono [^{11}C], y al uso de la mezcla gaseosa producida en una síntesis de marcado mediante carbonilación fotoinducida. Se proporcionan amidas radiomarcadas usando aminas tratadas con una base de metal alcalino y yoduros de alquilo como precursores.

Antecedentes de la invención

15 Los trazadores marcados con radionúclidos de vida corta que emiten positrones (por ejemplo, ^{11}C , $t_{1/2} = 20,3$ min) se usan frecuentemente en diversos estudios no invasivos *in vivo* en combinación con la tomografía de emisión de positrones (PET). Debido a la radioactividad, las cortas vidas medias y las cantidades submicromolares de las sustancias marcadas, se requieren procedimientos sintéticos excepcionales para la producción de estos trazadores. Una parte importante de la elaboración de estos procedimientos es el desarrollo y manejo de los nuevos precursores marcados con ^{11}C . Esto es importante no solo para el marcado de nuevos tipos de compuestos, sino también para el aumento de la posibilidad de marcado de un compuesto determinado en diferentes posiciones.

20 Durante las últimas dos décadas se ha desarrollado considerablemente la química de la carbonilación que usa monóxido de carbono. El reciente desarrollo de procedimientos tales como las reacciones de acoplamiento carbonilativo catalizadas por paladio ha proporcionado una herramienta suave y eficaz para la transformación de monóxido de carbono en diferentes compuestos carbonílicos.

25 Las reacciones de carbonilación que usan monóxido de carbono [^{11}C] tienen una utilidad primordial para la síntesis de trazadores de PET dado que las sustancias biológicamente activas a menudo contienen grupos carbonilo o funcionalidades que se pueden derivar a partir de un grupo carbonilo. Las síntesis son tolerantes con la mayoría de los grupos funcionales, lo que significa que se pueden ensamblar complejos bloques de construcción en la etapa de carbonilación para proporcionar el compuesto objetivo. Esto es particularmente útil en la síntesis de trazadores de PET en la que se deberían combinar los sustratos sin marcar con el precursor marcado lo más tarde posible en la secuencia de reacción, para disminuir el tiempo de la síntesis y optimizar de esta manera el rendimiento radioquímico no corregido.

30 Cuando se marcan compuestos con ^{11}C , normalmente es importante maximizar la radiactividad específica. Para conseguirlo, se deben minimizar la dilución isotópica y el tiempo de síntesis. La dilución isotópica del dióxido de carbono atmosférico puede ser considerable cuando se usa dióxido de carbono [^{11}C] en una reacción de marcado. Debido a la baja reactividad y a la concentración atmosférica del monóxido de carbono (0,1 ppm frente a $3,4 \times 10^4$ ppm para el CO_2), este problema se reduce en 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 calentada que contiene agentes reductores tales como cinc, carbón vegetal 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 en ser aplicado a experimentos de trazado en humanos, no ha sido hasta fechas recientes que se ha descubierto su uso práctico en la producción de trazadores de PET. Una razón para esto es la baja solubilidad y la relativamente baja velocidad de reacción del monóxido de carbono [^{11}C], lo que causa una baja eficacia de captura en el medio de reacción. El procedimiento general que usa precursores tales como yoduro de metilo [^{11}C], cianuro [^{11}C] de hidrógeno o dióxido de carbono [^{11}C] consiste en transferir la radioactividad a una fase gaseosa, y capturar la radiactividad al conducir la corriente de gas a través de un medio de reacción. Hasta fechas recientes este ha sido el único procedimiento asequible para manejar monóxido de carbono [^{11}C] en síntesis de marcado. Con este enfoque, se puede esperar que la mayoría de las síntesis de marcado con monóxido de carbono [^{11}C] obtengan un rendimiento muy bajo o fallen completamente.

40 Existen solamente unos pocos ejemplos de síntesis de marcado con ^{11}C valiosas desde un punto de vista práctico que usan técnicas a alta presión (> 30 MPa). Principalmente, las altas presiones se pueden usar para aumentar la velocidad de reacción y minimizar la cantidad de reactivos. Un problema de este enfoque es cómo confinar el precursor marcado en un reactor de alta presión pequeño. Otro problema es la construcción del reactor. Si se usa un tipo de reactor de columna habitual (es decir un cilindro con una tubería unida a cada extremo), en realidad la fase gaseosa quedará excluida de forma eficaz de la fase líquida con la presurización. La razón es que la fase gaseosa, en forma contraída, escapará al interior de la tubería acoplada y fuera del volumen de reactivo líquido.

55 La técnica de la trampa fría se usa ampliamente para la manipulación de precursores marcados con ^{11}C , particularmente en el caso de dióxido de carbono [^{11}C]. El procedimiento, sin embargo, solo se ha realizado en una etapa única y el compuesto marcado siempre se liberó en una corriente de gas continua de forma simultánea con el

calentamiento de la trampa fría. Además, el volumen del material usado para capturar el compuesto marcado ha sido relativamente grande en relación con el sistema al que se ha transferido el compuesto marcado. Por lo tanto, la opción de usar esta técnica para concentraciones extremas del compuesto marcado y la miniaturización de los sistemas de síntesis no ha sido explorada. Esto es especialmente digno de mención a la vista del hecho de que la cantidad de un compuesto marcado con ^{11}C normalmente está en el intervalo de 20-60 nmol.

El desarrollo de técnicas recientes para la producción y uso de monóxido de carbono [^{11}C] ha hecho que este compuesto sea útil en síntesis de marcado. El documento de Patente WO 02/102711 describe un sistema y un procedimiento para la producción y el uso de una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono a partir de una mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono. El monóxido de carbono [^{11}C] se puede obtener con un rendimiento radioquímico elevado a partir del dióxido de carbono [^{11}C] producido en un ciclotrón y se puede usar para producir los compuestos objetivos con una elevada radiactividad específica. Este reactor supera las dificultades indicadas anteriormente y es útil en la síntesis de compuestos marcados con ^{11}C usando monóxido de carbono [^{11}C] en una reacción mediada por paladio o selenio. Con tal procedimiento, se puede marcar una amplia variedad de compuestos carbonílicos (Kilhlberg, T.; Langstrom, B. J., Org. Chem. 1999, 9201-9205). Sin embargo, el uso de reacciones mediadas por metales de transición está restringida por los problemas relacionados con la competencia de la reacción de β eliminación de hidruro, que excluye o al menos restringe drásticamente el uso de compuestos orgánicos electrófilos que tengan hidrógeno en posición β . Por lo tanto, una limitación de las reacciones mediadas por metales de transición es que no se podrían usar la mayoría de los haluros de alquilo como sustratos debido a la reacción de β eliminación de hidruro. Una manera de sortear este programa es el uso de la química de radicales libres basada en la irradiación de luz de haluros de alquilo. Sin embargo, como se ha informado por los presentes inventores (ItSenKo et al 2004 J Org Chem; 69: 4356-60), este procedimiento proporciona malos resultados cuando se usan aminas débilmente nucleófilas. Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento para el uso de la carbonilación fotoinducida de radicales libres con aminas débilmente nucleófilas que sortee el problema de la β eliminación de hidruro para complementar las reacciones mediadas por paladio y proporcione estructuras objetivo para aumentar de forma adicional la utilidad del monóxido de carbono [^{11}C] en la preparación de trazadores de PET útiles.

La discusión o cita de una referencia en el presente documento no se interpretará como la admisión de que dicha referencia es una técnica anterior de la presente invención.

Sumario de la Invención

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

- (a) proporcionar un ensamblaje de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión, una lámpara UV y un espejo cóncavo, en el que la cámara de reacción de alta presión tiene una ventana orientada hacia el espejo cóncavo, y un puerto de entrada de líquido y un puerto de entrada de gas en una superficie del fondo del mismo,
- (b) hacer reaccionar una solución de una amina débilmente nucleófila con una base metálica para mejorar la reactividad de dicha amina débilmente nucleófila,
- (c) añadir una solución de yoduros de alquilo o arilo a la solución de la etapa (b) para obtener el volumen de reactivo que se va a marcar,
- (d) introducir una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción del ensamblaje de reactor UV a través del puerto de entrada de gas,
- (e) introducir a alta presión dicho volumen de reactivo en la cámara de reacción a través del puerto de entrada de líquido,
- (f) encender la lámpara UV y esperar durante un tiempo predeterminado mientras transcurre la síntesis de marcado, y
- (g) recoger la amida marcada de la cámara de reacción.

El procedimiento de la presente invención proporciona la síntesis de amidas marcadas usando carbonilación fotoinducida con monóxido de carbono [^{11}C] usando aminas débilmente nucleófilas tratadas con una base metálica fuerte y yoduros de alquilo o arilo.

Breve descripción de las figuras

- La Figura 1 muestra el diagrama de flujo del procedimiento de acuerdo con la presente invención
 La Figura 2 es una vista esquemática de la producción de monóxido de isótopo de carbono y del sistema de marcado de acuerdo con la presente invención.
 La Figura 3 muestra las partes principales del ensamblaje de reactor UV.
 La Figura 4 es el diagrama esquemático del esquema óptico del ensamblaje de reactor UV.
 La Figura 5 es una vista de la sección transversal de la cámara de reacción.
 La Figura 6 muestra la cámara de reacción y su camisa de refrigeración.
 Las Figuras 7a y 7b muestran realizaciones alternativas de una cámara de reacción de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la producción y el uso de monóxido de isótopo de carbono en síntesis de marcado que supere las desventajas de los dispositivos de la técnica anterior. Esto se consigue mediante el procedimiento reivindicado en la presente invención.

- 5 Una ventaja de tal procedimiento es que se consigue una conversión casi cuantitativa del monóxido de isótopo de carbono en productos marcados.

Existen varias ventajas más en el procedimiento de la presente invención. La técnica a alta presión hace posible el uso de disolventes de bajo punto de ebullición tales como dietil éter a temperaturas elevadas (por ejemplo 200 °C). El uso de un sistema cerrado que consiste en materiales que previenen la difusión de gas, aumenta la estabilidad de los compuestos sensibles y también podría ser ventajoso con respecto a las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).

10

Aún se pueden conseguir otras ventajas tales como que el compuesto marcado resultante está altamente concentrado, y que la miniaturización del sistema de síntesis facilita la automatización, la síntesis rápida y la purificación, así como la optimización de la radiactividad específica mediante la minimización de la dilución isotópica.

- 15 Lo más importante es la apertura de posibilidades de síntesis completamente nuevas, como se ejemplifica en la presente invención.

Las realizaciones de la presente invención se describirán a continuación con referencia a las figuras.

El término isótopo de carbono que se usa en la presente solicitud se refiere preferentemente a ^{11}C , pero se debería entender que se puede sustituir el ^{11}C por otros isótopos de carbono, tales como ^{13}C y ^{14}C , si se deseara.

- 20 La Figura 1 muestra un diagrama de flujo del procedimiento de acuerdo con la presente invención, que en primer lugar comprende la producción de una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono y en segundo lugar un procedimiento de síntesis de marcado. Más en detalle, la parte de producción del procedimiento comprende las etapas de:

- 25 • Proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas portador adecuado de un tipo que se describirá en detalle posteriormente.
- Convertir el dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono mediante la introducción de dicha mezcla gaseosa en un dispositivo reactor se describirá en detalle posteriormente.
- 30 • Retirar las trazas del dióxido de isótopo de carbono mediante el paso de la mezcla gaseosa convertida a través de un dispositivo de retirada de dióxido de isótopo de carbono en el que se captura el dióxido de isótopo de carbono pero no se captura el monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador. El dispositivo de retirada de dióxido de carbono en se describirá en detalle posteriormente.
- Capturar el monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de captura de monóxido de carbono, en el que se captura el monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador. El dispositivo de captura de monóxido de carbono se describirá en detalle posteriormente.
- 35 • Liberar dicho monóxido de isótopo de carbono capturado de dicho dispositivo de captura, mediante lo que se consigue una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono.

La etapa de producción puede comprender de forma adicional una etapa de cambio de gas portador para la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono si la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono comprende dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador no adecuado como gas portador para el monóxido de carbono debido a propiedades moleculares similares o similar, tal como nitrógeno. Con mayor detalle, la etapa de proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un segundo gas portador adecuado tal como He o Ar, comprende las etapas de:

40

- 45 • Pasar la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono a través de un dispositivo de captura de dióxido de carbono, en el que se captura el dióxido de isótopo de carbono pero no dicho primer gas portador. El dispositivo de captura de dióxido de carbono se describirá en detalle posteriormente.
- Lavar abundantemente dicho dispositivo de captura de dióxido de carbono con dicho segundo gas portador adecuado para retirar los restos de dicho primer gas portador.
- Liberar dicho dióxido de isótopo de carbono capturado en dicho segundo gas portador adecuado.

La etapa de síntesis de marcado que puede seguir a la etapa de producción usa la mezcla gaseosa enriquecida con dióxido de isótopo de carbono producida como reactivo de marcado. Más en detalle, la etapa de síntesis de marcado comprende las etapas de:

50

- Proporcionar un ensamblaje de reactor UV que comprende una lámpara UV, un espejo cóncavo y una cámara de reacción de alta presión que tiene un puerto de entrada de reactivo líquido y un puerto de entrada de reactivo de marcado en la superficie del fondo del mismo. El ensamblaje de reactor UV y la cámara de reacción se describirán en detalle posteriormente.
- 5 • Proporcionar un volumen de reactivo que se va a marcar. El volumen de reactivo se puede preparar en las siguientes etapas: 1. Disolver un yoduro de alquilo o arilo en un disolvente; 2. Disolver una amina débilmente nucleófila en un disolvente en un recipiente separado; 3. Añadir una cantidad suficiente de base metálica a la solución de amina débilmente nucleófila para aumentar la reactividad de dicha amina débilmente nucleófila; 4. Mezclar las soluciones de la etapa 1 y de la etapa 3 para formar un volumen de reactivo lo más tarde que sea posible antes de su introducción en la cámara de reacción. Una "amina débilmente nucleófila" se define como una amina que tiene un rendimiento radioquímico correlacionado por decaimiento menor de un 5% cuando reacciona con un yoduro de alquilo o arilo y ^{11}C en una reacción sin base metálica. La definición y los ejemplos de base metálica se proporcionarán posteriormente.
- 10
- Introducir la mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción a través del puerto de entrada de reactivo de marcado.
- 15
- Introducir, a alta presión, dicho reactivo líquido en la cámara de reacción a través del puerto de entrada de reactivo líquido.
- Encender la lámpara UV y esperar un periodo de tiempo predeterminado mientras transcurre la síntesis de marcado.
- 20
- Recoger la solución de amida marcada de la cámara de reacción.

La etapa de esperar un periodo de tiempo predeterminado puede comprender de forma adicional el ajuste de la temperatura de la cámara de reacción de modo que mejore la síntesis de marcado.

La Figura 2 muestra de forma esquemática la producción de dióxido de carbono [^{11}C] y el sistema de marcado de acuerdo con la presente invención. El sistema comprende tres bloques principales, cada uno de los cuales maneja una de las tres etapas principales del procedimiento de producción y marcado:

El bloque A se usa para realizar el cambio de gas portador en una mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono, si la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono comprende dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador no adecuado como gas portador para el 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 gaseosa de monóxido de isótopo de carbono convertida.

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

El bloque A es normalmente necesario debido al hecho de que el dióxido de isótopo de carbono se produce habitualmente usando la reacción $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ en un gas objetivo que contiene nitrógeno y oxígeno al 0,1%, bombardeado con protones de 17 MeV, por lo que la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono comprende nitrógeno como gas portador. Sin embargo, en comparación con el monóxido de carbono, el nitrógeno muestra ciertas similitudes en sus propiedades moleculares que hace difícil separarlos el uno del otro, por ejemplo en un dispositivo de captura o similar, por lo que es difícil aumentar la concentración de monóxido de isótopo de carbono en tal mezcla gaseosa. Los gases portadores adecuados pueden ser en su lugar helio, argón o similares. El bloque A también se puede usar para cambiar la presión del gas portador (por ejemplo, de 0,1 a 0,4 MPa), en el caso de que el sistema externo no tolere la presión gaseosa necesaria en los bloques B y C. En una realización alternativa la mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono comprende dióxido de isótopo de carbono y un primer gas portador que es más adecuado como gas portador para el monóxido de carbono, por lo que el bloque A se puede simplificar o incluso excluir.

De acuerdo con una realización preferente (Figura 2), el bloque A comprende una primera válvula V1, un dispositivo de captura de dióxido de carbono 8, y una segunda válvula V2.

La primera válvula V1 tiene un puerto de entrada de dióxido de carbono 10 conectado a una fuente de mezcla gaseosa inicial de dióxido de isótopo de carbono 12, un puerto de entrada de gas portador 14 conectado a una fuente de gas portador adecuado 16, tal como helio, argón y similares. La primera válvula V1 tiene de forma adicional un primer puerto de salida 18 conectado a un primer puerto de entrada 20 de la segunda válvula V2, y un segundo puerto de salida 22 conectado al dispositivo de captura de dióxido de carbono 8. La válvula V1 puede operar en dos modos A y B; en el modo A el puerto de entrada de dióxido de carbono 10 está conectado al primer puerto de salida 18 y el puerto de entrada de gas portador 14 está conectado al segundo puerto de salida 22, y en el modo B el puerto de entrada de dióxido de carbono 10 está conectado al segundo puerto de salida 22 y el puerto de entrada de gas portador 14 está conectado al primer puerto de salida 18.

Además del primer puerto de entrada 20, la segunda válvula V2 tiene un segundo puerto de entrada 24 conectado al dispositivo de captura de dióxido de carbono 8. La segunda válvula V2 tiene además un puerto de salida de residuos 26, y un puerto de salida de producto 28 conectado al puerto de entrada de producto 30 del bloque B. La válvula V2 puede operar en dos modos A y B; en el modo A el primer puerto de entrada 20 está conectado al puerto de salida de residuos 26 y el segundo puerto de entrada 24 está conectado al puerto de salida de producto 28, y en el modo B el primer puerto de entrada 20 está conectado al puerto de salida de producto 28 y el segundo puerto de entrada 24 está conectado al puerto de salida de residuos 26.

El dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 es un dispositivo en el que se captura el dióxido de carbono pero no dicho primer gas portador, pudiéndose liberar posteriormente de forma controlada el dióxido de carbono capturado. Esto se puede conseguir preferentemente mediante el uso de una trampa fría, tal como una columna que contiene un material que captura selectivamente dióxido de carbono cuando está frío (por ejemplo, $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ como en nitrógeno líquido o $-186\text{ }^{\circ}\text{C}$ como en argón líquido), y libera el dióxido de carbono capturado cuando está caliente (por ejemplo, $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$). (En el presente documento la expresión "trampa fría" no se restringe al uso de la criogenia. Por lo tanto, se incluyen los materiales que capturan el compuesto en cuestión a temperatura ambiente y lo liberan a una temperatura elevada). Un material adecuado es porapac Q®. El comportamiento de captura de una columna de porapac está relacionado con interacciones dipolo-dipolo o posiblemente con interacciones de Van der Waals. Dicha columna 8 se forma preferentemente de modo que el volumen del material de captura sea lo suficientemente grande para capturar el dióxido de isótopo de carbono de forma eficaz ($> 95\%$), y lo suficientemente pequeño para no prolongar la transferencia del dióxido de carbono capturado al bloque B. En el caso de porapac Q® y un flujo de 100 ml de nitrógeno por minuto, el volumen debería ser de 50-150 μl . El enfriamiento o el calentamiento del dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 se puede disponer además de modo que se realice como un procedimiento automatizado, por ejemplo mediante la inmersión automática de la columna en nitrógeno líquido y su traslado de éste a un dispositivo de calentamiento.

De acuerdo con la realización preferente de la Figura 2, el bloque B esta compuesto por un dispositivo reactor 32 en el que el dióxido de isótopo de carbono se convierte en monóxido de isótopo de carbono, un dispositivo de retirada de dióxido de carbono 34, una válvula de control 36, y un dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, todos los cuales están conectados en una línea.

En la realización preferente el dispositivo reactor 32 es un horno reactor que comprende un material que cuando se calienta en un intervalo de temperatura adecuado convierte dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono. Se puede usar un amplio abanico de materiales diferentes con la capacidad de convertir 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 debería calentar a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$, y es importante que la temperatura se regule con una precisión elevada. El punto de fusión del cinc es $420\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el horno de cinc pierde rápidamente su capacidad para transformar dióxido de carbono en monóxido de carbono cuando la temperatura sobrepasa los $410\text{ }^{\circ}\text{C}$, debido probablemente a cambios en las propiedades de superficie. El material debería ser eficaz con respecto a su cantidad para asegurar que se pueda usar una cantidad pequeña, lo que minimizaría el tiempo necesario para transferir la radiactividad del dispositivo de captura de dióxido de carbono 8 al dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 posterior. La cantidad de material en el horno debería ser lo suficientemente grande para asegurar un tiempo de vida práctico para el horno (al menos varios días). En el caso de cinc granulado, el volumen debería ser de 100 -1000 μl .

El dispositivo de retirada de dióxido de carbono 34 se usa para retirar trazas de dióxido de isótopo de carbono de la mezcla gaseosa que sale del dispositivo reactor 32. En el dispositivo de retirada de dióxido de carbono 34, se captura el dióxido de isótopo de carbono pero no el monóxido de isótopo de carbono ni el gas portador. El dispositivo de retirada de dióxido de carbono 34 se puede componer de una columna que contiene ascarita® (es decir, hidróxido sódico sobre sílice). El dióxido de isótopo de carbono que no ha reaccionado en el dispositivo reactor 32 se captura en esta columna (reacciona con el hidróxido sódico y se convierte en carbonato sódico), mientras que el monóxido de isótopo de carbono pasa a través de la misma. Se monitoriza la radiactividad en el dispositivo de retirada de dióxido de carbono 34 ya que un valor elevado indicaría que el dispositivo reactor 32 no está funcionando adecuadamente.

Como el dispositivo de captura de dióxido de carbono 8, el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 tiene un estado de captura y uno de liberación. En el estado de captura, se captura de forma selectiva monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador, y en el estado de liberación se libera de forma controlada dicho monóxido de isótopo de carbono capturado. Esto se puede conseguir preferentemente mediante el uso de una trampa fría, tal como una columna que contenga sílice que captura monóxido de carbono de forma selectiva cuando está fría por debajo de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ como en nitrógeno líquido o $-186\text{ }^{\circ}\text{C}$ como en argón líquido, y libera el monóxido de carbono capturado cuando está caliente (por ejemplo $+50\text{ }^{\circ}\text{C}$). Como la columna de porapac, el comportamiento de captura de la columna de sílice está relacionado con interacciones dipolo-dipolo o posiblemente con interacciones de Van der Waals. La capacidad para capturar monóxido de isótopo de carbono de la columna de sílice se reduce si el helio, portador de la radiactividad, contiene nitrógeno. La razón es que debido a 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 captura en la sílice.

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

- 5 La primera válvula de la cámara de reacción V3 tiene un puerto de entrada de mezcla gaseosa 40 conectado al dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, una posición de parada 42, un puerto de salida de material recogido 44, un puerto de salida de residuos 46, y un puerto de conexión con la cámara de reacción 48 conectado al puerto de entrada de gases 52 de la cámara de reacción 50. La primera válvula de la cámara de reacción V3 tiene cuatro modos de operación A a D. El puerto de conexión con la cámara de reacción 48 está: conectado al puerto de entrada de mezcla gaseosa 40 en el modo A, conectado a la posición de parada 42 en el modo B, conectado al puerto de salida de recolección 44 en el modo C, y conectado al puerto de salida de residuos 46 en el modo D.

- 10 La Figura 3 es un diagrama del ensamblaje de reactor UV 51. Este comprende una lámpara UV 91, un espejo cóncavo 92, y una cámara de reacción 50. En una realización preferente, también incluye un banco 93 y una cubierta de protección 94, de modo que todas las partes estén localizadas en el interior de la cubierta de protección y montadas sobre el banco. En la realización más preferente, comprende además un motor 95, un agitador magnético 96, una barra de agitación magnética 97 y un termopar 98 (véase la Figura 5).

- 15 En una realización preferente, todas las partes están montadas sobre un banco. Están protegidas con una cubierta de protección delgada exterior para la protección contra la radiación UV. Se suministra aire comprimido a través del puerto de entrada sujeto a la cara superior de la cubierta para ventilar el dispositivo y para proporcionar condiciones de operación normales para la lámpara UV.

- 20 El esquema óptico se ilustra en la Figura 4. Se usa un espejo esférico cóncavo para recoger la salida del arco y dirigirla sobre la cavidad de reacción. La fuente luminosa y el reactor están desplazados del eje óptico del espejo de modo que la lámpara UV no bloquee la luz recogida por el espejo. Esto también previene el sobrecalentamiento de la bombilla. La distancia entre el reactor y la lámpara se mantiene al mínimo para asegurar el menor reflejo del arco.

- 25 La cámara de reacción 50 (microautoclave) tiene un puerto de entrada de gas 52 y un puerto de entrada de líquido 54, que se disponen de modo que terminan en la superficie del fondo de la cámara. El puerto de entrada de gas 52 también se puede usar como puerto de salida de producto una vez ha finalizado el marcado. Durante la operación, la mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono se introduce en la cámara de reacción 50 a través del puerto de entrada 52, entrando después en la cámara de reacción 50 el reactivo líquido a alta presión a través del puerto de entrada de líquido 54. Las Figuras 7a y 7b muestran las vistas esquemáticas de dos cámaras de reacción preferentes 50 en sección transversal. La Figura 7a es una cámara cilíndrica que es bastante fácil de producir, mientras que la cámara esférica de la Figura 7b es la realización más preferente, ya que además se minimiza la proporción entre el área superficial y el volumen de la cámara. Una proporción mínima entre el área superficial y el volumen optimiza la recuperación del producto marcado y minimiza las posibles reacciones con el material de la superficie. Debido a la "construcción de campana de buzo" de la cámara de reacción 50, tanto el puerto de entrada de gas 52 como el puerto de entrada de líquido 54 quedan llenos de líquido y la cámara de reacción 50 se llena desde el fondo hacia arriba. De esta manera se captura el volumen gaseoso que contiene el monóxido de isótopo de carbono y se proporciona un contacto eficaz con la mezcla 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 menor de un 2% del volumen del líquido de acuerdo con las leyes generales de los gases. Por lo tanto, dará como resultado un sistema pseudo monofásico. En la presente solicitud, el término "sistema pseudo monofásico" significa un volumen cerrado con una proporción entre el área superficial y el volumen pequeña que contiene más de un 96% de líquido y menos de un 4% de gas a presiones que exceden de 20 MPa. En la mayoría de las síntesis, la transferencia de monóxido de carbono desde la fase gaseosa a la fase líquida probablemente no será la etapa limitante de la velocidad. Una vez que ha finalizado el marcado, el volumen marcado se transfiere de forma casi cuantitativa desde la cámara de reacción gracias a la presión interna a través del puerto de entrada de gases/puerto de salida de producto 52 y la primera válvula de la cámara de reacción V3 en la posición C.

- 30 En una realización específica, la Figura 5 muestra una cámara de reacción hecha de un ajuste del extremo de la columna de acero inoxidable (Valco™). Está equipada con una ventana de zafiro, que es un material duro transparente a la radiación UV de longitud de onda corta. La ventana se coloca a presión entre dos arandelas de teflón en el interior de un taladro en el ajuste del extremo de la columna para hacer al reactor resistente a las altas presiones. La medida de la temperatura se puede conseguir con un termopar 98 acoplado mediante una gota de soldadura a la cara exterior del reactor. El agitador magnético hace funcionar un pequeño imán recubierto de teflón colocado en el interior de la cámara de reacción. El agitador magnético se puede acoplar a la cara de la cámara de reacción en el ensamblaje. La distancia entre el agitador magnético y el reactor debería ser mínima.

- 35 La Figura 6 ilustra un dispositivo usado para retirar el exceso de calor producido por la fuente luminosa y mantener la cámara de reacción a temperatura constante. Se puede colocar un tubo de cobre en el interior de una pieza corta de tubo de cobre de mayor diámetro rellena con una aleación de plomo. Se puede practicar un orificio hexagonal para ajustar firmemente la tuerca de la cámara de reacción. Para aumentar la transferencia de calor entre el reactor y el termostato, se puede usar grasa de silicona termoconductor. El termostato se puede conectar a continuación a un

termostato de baño de agua autónomo con tubos de goma.

Con referencia de nuevo a la Figura 2, la segunda válvula de la cámara de reacción V4 tiene un puerto de conexión con la cámara de reacción 56, un puerto de salida de residuos 58, y un puerto de entrada de reactivo 60. La segunda válvula de la cámara de reacción V4 tiene dos modos de operación A y B. El puerto de conexión con la cámara de reacción 56 está conectado al puerto de salida de residuos 58 en el modo A, y está conectado al puerto de entrada de reactivo 60 en el modo B.

La válvula de reactivo V5, tiene un puerto de entrada de reactivo 62 conectado al puerto de entrada de reactivo 60 de la segunda válvula de la cámara de reacción V4, un puerto de entrada 64 y un puerto de salida 66 del bucle de inyección entre los que se conecta el bucle de inyección 70, un puerto de salida de residuos 68, un puerto de entrada de reactivo 71 conectado a una fuente de reactivo, y un puerto de entrada de disolvente 72. La válvula de reactivo V5, tiene dos modos de operación A y B. En el modo A el puerto de entrada de reactivo 71 está conectado al puerto de entrada del bucle de inyección 64, y el puerto de salida del bucle de inyección 66 está conectado al puerto de salida de residuos 68, mediante lo que se puede alimentar un reactivo en el bucle de inyección 70. En el modo B el puerto de entrada de disolvente 72 está conectado al puerto de entrada del bucle de inyección 64, y el puerto de salida del bucle de inyección 66 está conectado al puerto de salida de reactivo 62, mediante lo que el reactivo almacenado en el bucle de inyección 70 se puede forzar a través de la segunda válvula de la cámara de reacción V4 a la cámara de reacción 50 si se aplica una presión elevada en el puerto de entrada de disolvente 72.

La válvula de disolvente V6, tiene un puerto de salida de disolvente 74 conectado al puerto de entrada de disolvente 72 de la válvula de reactivo V5, una posición de parada 76, un puerto de salida de residuos 78, y un puerto de entrada de disolvente 80 conectado 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 presiones de hasta 40 MPa (no se muestra). La válvula de disolvente V6, tiene dos modos de operación A y B. En el modo A el puerto de salida de disolvente 74 está conectado a la posición de parada 76, y el puerto de entrada de disolvente 80 está conectado al puerto de salida de residuos 78. En el modo B el puerto de salida de disolvente 74 está conectado al puerto de entrada de disolvente 80, mediante lo que se puede bombear el disolvente en el sistema a alta presión mediante la bomba de HPLC.

Excepto por el pequeño volumen de sílice del dispositivo de captura de monóxido de carbono 38, una diferencia importante en comparación con el dispositivo de captura del dióxido de carbono 8, así como con todas las técnicas anteriores relacionadas, es el procedimiento usado para la liberación de monóxido de carbono. Después de la captura de monóxido de carbono en el dispositivo de captura de monóxido de carbono 8, la válvula V3 se cambia de la posición A a la B para interrumpir el flujo desde el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 y se aumenta la presión de gas en el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 hasta la presión de alimentación de gas establecida (0,3-0,5 MPa). A continuación se calienta el dispositivo de captura de monóxido de carbono 38 para liberar el monóxido de carbono de la superficie de la sílice mientras no se produce una expansión significativa del volumen de monóxido de carbono en el gas portador. La válvula V4 se cambia de la posición A a la B y a continuación la válvula V3 se cambia de la posición B a la A. En este ejemplo el monóxido de carbono se transfiere rápidamente y de forma casi cuantitativa en un micro-impulso bien definido al interior de la cámara de reacción 50. Se define micro-impulso como un volumen de gas menor de un 10% del volumen de la cámara de reacción 50, que contiene la sustancia en cuestión (por ejemplo, 1-20 μ l). Este procedimiento único para la transferencia eficaz de masa a una cámara de reacción pequeña 50, que tiene un puerto de salida cerrado, tiene los siguientes prerrequisitos:

- Se debería usar una micro-columna 38 definida como sigue. El volumen del material de captura (por ejemplo, sílice) debería ser lo suficientemente grande para una captura eficaz (> 95%) del monóxido de isótopo de carbono, y lo suficientemente pequeño (< 1% del volumen de la cámara de reacción 50 posterior) para permitir una concentración máxima de monóxido de isótopo de carbono. En el caso de sílice y una cámara de reacción 50 de un volumen de 200 μ l, el volumen de sílice debería ser 0,1-2 μ l.
- El volumen muerto de las tuberías y válvulas que conectan la columna de sílice y la cámara de reacción 50 debería ser mínimo (< 10% del volumen del micro-autoclave).
- La presión del gas portador debería ser de 3-5 veces mayor que la presión en la cámara de reacción 50 antes de la transferencia (1 atm).

En las especificaciones de una realización preferente específica, los materiales y los componentes se seleccionan como sigue. Se usan válvulas de alta presión de Valco®, Reodyne® o Cheminert®. Se usa tubería de acero inoxidable con d.e. de 1,59 mm excepto para las conexiones de la columna de porapac 8, la columna de sílice 38 y la cámara de reacción 50 en las que se usa tubería de acero inoxidable con d.e. de 0,79 mm para facilitar el movimiento de traslación. Las conexiones entre V1, V2 y V3 deberían tener un diámetro interno de 0,2-1 mm. El requisito es que el diámetro interno debería ser lo suficientemente grande para no obstruir la posibilidad de conseguir el flujo óptimo de He (2-50 ml/min) a través del sistema, y lo suficientemente pequeño para no prolongar el tiempo necesario para transferir la radioactividad desde la columna de porapac 8 a la columna de sílice 38. El volumen muerto de la conexión entre V3 y el autoclave se debería minimizar (< 10% del volumen del autoclave). El

diámetro interno (0,05-0,1 mm) de la conexión debería ser lo suficientemente grande para permitir un flujo de He óptimo (2-50 ml/min). El volumen muerto de la conexión entre V4 y V5 debería ser menor de un 10% del volumen del autoclave.

5 La columna de porapac 8 está compuesta preferentemente por tubo de acero inoxidable (d.e. = 3,17 mm, d.i. = 2 mm, l = 20 mm) relleno con Porapac Q® y ajustado con pantallas de acero inoxidable. La columna de sílice 38 está compuesta preferentemente de tubo de acero inoxidable (d.e. = 1,59 mm, d.i. = 0,1 mm) con una cavidad (d = 1 mm, h = 1 mm, V = 0,8 µl) en el extremo. La cavidad está rellena con polvo de sílice (100/80 de malla) de tipo fase estacionaria GC. El extremo de la columna se ajusta contra una pantalla de acero inoxidable.

10 Se debe hacer notar que se podrían usar un amplio abanico de materiales diferentes en los dispositivos de captura. Si se escoge material GC, los criterios deberían ser un buen retardo y una buena forma de pico para el dióxido de carbono y el monóxido de carbono respectivamente. El último podrá asegurar una 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 que se ha descrito anteriormente.

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

20 1. V1 en la posición A, V2 en la posición A, V3 en la posición A, V4 en la posición A, flujo de helio conectado con una presión máxima de 0,5 MPa. Con este ajuste, el flujo de helio pasa a través de la columna de porapac, el horno de cinc, la columna de sílice, la cámara de reacción 50 y sale a través de V4. El sistema está acondicionado, la cámara de reacción 50 se libra del disolvente y se puede comprobar que el helio puede fluir a través del sistema al menos a 10 ml/min. La lámpara UV 91 está encendida.

2. El horno de cinc está encendido y ajustado a 400 °C.

3. Las columnas de porapac y sílice se refrigeran con nitrógeno líquido. A -196 °C, la columna de porapac y la columna de sílice capturan de forma eficaz dióxido de isótopo de carbono y monóxido de isótopo de carbono respectivamente.

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

5. La bomba de HPLC está acoplada a un matraz con THF destilado recientemente (u otro disolvente de alta calidad) y cebada. V6 en la posición A.

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

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

7. El dióxido de isótopo de carbono se transfiere al aparato usando nitrógeno con un flujo de 100 ml/min.

35 A partir de entonces la síntesis del isótopo de carbono se puede realizar mediante 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 (refrigerada a -196 °C) y sale a través de la línea de residuos. Se monitoriza la radiactividad capturada en la columna de porapac.

40 9. Cuando la radioactividad ha alcanzado su punto más alto, V1 se cambia a la posición A. Ahora se dirige un flujo de helio a través de la columna de porapac y sale a través de la línea de residuos. Mediante esta operación las tuberías y la columna de porapac se libran del nitrógeno.

10. V2 en la posición A y la columna de porapac se calienta a aproximadamente 50 °C. La radiactividad se libera ahora de la columna de porapac y se transfiere con un flujo de helio de 10 ml/min al interior del horno de cinc en el que se transforma en monóxido de isótopo de carbono.

45 11. Antes de alcanzar la columna de sílice (refrigerada a -196 °C), el flujo de gas pasa por una columna de ascarita. El monóxido de isótopo de carbono se captura ahora en la columna de sílice. Se monitoriza la radiactividad en la columna de sílice y cuando el valor ha alcanzado su punto más alto, V3 se ajusta en la posición B y a continuación V4 se ajusta en la posición B.

50 12. La columna de sílice se calienta a aproximadamente 50 °C, liderando el monóxido de isótopo de carbono. V3 se ajusta en la posición A y el monóxido de isótopo de carbono se transfiere a la cámara de reacción 50 en 15 s.

13. V3 se ajusta en la posición B, V5 se ajusta en la posición B, se enciende la bomba de HPLC (flujo 7 ml/min) y V6 se ajusta 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 establecido (por ejemplo 40 Mpa), se apaga automáticamente y a continuación V6 se ajusta en la posición A.

5 14. Se encienden el motor 95, el agitador magnético 96 y la barra de agitación magnética 97 en la cámara de reacción 50.

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

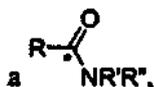
10 16. La cámara de reacción 50 se puede aclarar mediante el siguiente procedimiento: V3 se ajusta en la posición B, se conecta la bomba de HPLC, V6 se ajusta en la posición B y cuando se alcanza la presión máxima V6 se ajusta en la posición A y V3 se ajusta en la posición 3 transfiriendo de esta manera el volumen de aclarado al vial de recogida.

15 Con la versión completamente automatizada desarrollada recientemente de la cámara de reacción 50, el valor de monóxido de carbono [^{11}C] como precursor de los trazadores marcados con ^{11}C ha llegado a ser comparable al de yoduro de metilo [^{11}C]. En la actualidad, el precursor de ^{11}C usado con mayor frecuencia es el yoduro de metilo [^{11}C] debido a su facilidad de producción y de manejo y dado que los grupos adecuados para el marcado con yoduro de metilo [^{11}C] (por ejemplo, grupos metilo unidos a heteroátomo) son comunes entre las sustancias biológicamente activas. Los grupos carbonilo, que se pueden marcar de forma conveniente con monóxido de carbono [^{11}C], también son comunes entre las sustancias biológicamente activas. En muchos casos, debido a sucesos metabólicos *in vivo*, un grupo carbonilo puede ser incluso más ventajoso que un grupo metilo como posición de marcado. Por lo tanto, el uso de monóxido de carbono [^{11}C] para la producción de trazadores de PET puede convertirse en un complemento interesante al yoduro de metilo [^{11}C]. Además, mediante el uso de una tecnología similar, este procedimiento se podrá aplicar con toda probabilidad a la síntesis de compuestos sustituidos con ^{13}C y ^{14}C .

25 La ventaja principal de la presente invención es que supera las limitaciones de la reacción mediada por radicales para la síntesis de amidas marcadas con ^{11}C usando yoduros de alquilo/arilo y aminas débilmente nucleófilas como precursores. Los niveles de radiactividad específica son elevados comparados con procedimientos alternativos tales como el uso de reacciones de Grignard para la preparación de [^{11}C carbonil] amidas. Las aminas que se usan como precursores en la presente invención tienen la fórmula

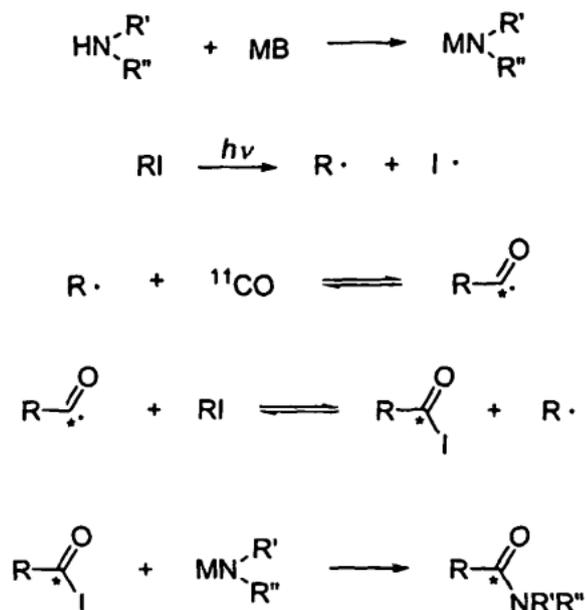


30 en la que R' y R'' son independientemente H, alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y pueden contener grupos cloro o fluoro. Los ejemplos de aminas débilmente nucleófilas aplicables a la presente invención incluyen difenilamina, indol y 5H-Dibenzo[b,f]azepina. La base metálica usada en la presente invención se define como MB, en la que M se selecciona entre la lista que comprende Li, Na, K, Cs y Mg, y B puede ser alquilo, arilo, hidruro, dicitclohexilamida, diisopropilamida, hexametildisililamida o YMgX, en la que Y = alquilo o arilo y X = halógeno (Cl, Br y I). Los ejemplos de base metálica incluyen alquillitio, bis(trimetilsilil)amida de litio, hidruro sódico y diisopropilamida sódica. Los yoduros usados en la presente invención tienen la fórmula RI, en la que R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, y pueden contener grupos cloro o fluoro. Las amidas marcadas resultantes tienen la fórmula



40 en la que R, R' y R'' se definen como anteriormente. Estas proporcionan trazadores de PET valiosos en diversos estudios de PET.

El esquema de reacción general para la síntesis de amidas marcadas es como se ilustra continuación:



en las que R, R', R'' y MB son como se han definido anteriormente. * indica la posición marcada con ^{11}C .

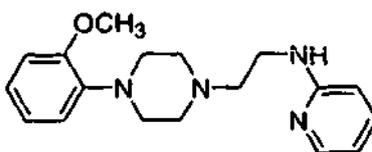
Ejemplos

- 5 La presente invención se describe de forma adicional en los siguientes ejemplos que de ninguna manera pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1 - Precursores y productos resultantes

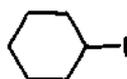
Los siguientes experimentos ilustran la presente invención. Se realiza la carbonilación radicalaria usando cantidades submicromolares de monóxido de carbono [^{11}C] para proporcionar las amidas marcadas que se muestran en la Tabla 1 como compuestos objetivo.

- 10 Las aminas débilmente nucleófilas y los yoduros de alquilo usados para el marcado se muestran en la Lista 1 y en la Lista 2 respectivamente. Las amidas marcadas de acuerdo con la presente invención se muestran en la Lista 3.

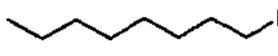


{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-piridin-2-il-amina
WAY-100634

- 15 **Lista 1.** Amina débilmente nucleófila usada en el marcado.



1

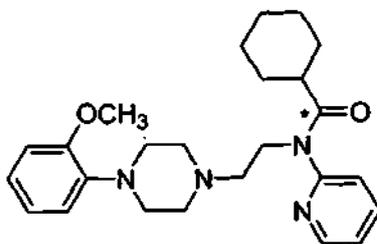


2

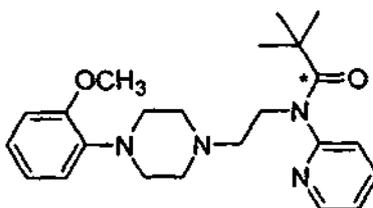


3

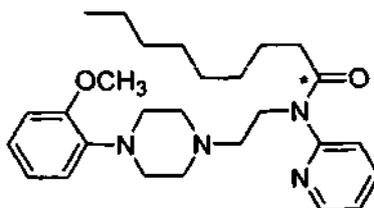
Lista 2. Yoduros usados como precursores en el marcado.



compuesto 4, * indica la posición marcada con ^{11}C ; {2-[4-(2-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-piridin-2-il-amida del ácido [^{11}C carbonil]ciclohexanocarboxílico
WAY-100635



5
compuesto 5, * indica la posición marcada con ^{11}C ; [^{11}C carbonil]N-{2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-2,2-dimetil-N-piridin-2-il-propionamida
WAY-100135



10
compuesto 6, * indica la posición marcada con ^{11}C ; {2-[4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etil}-piridin-2-il-amida del ácido [^{11}C carbonil]nonanoico

Lista 3. Amidas marcadas de acuerdo con la presente invención.

15
20
Los experimentos iniciales realizados mediante el procedimiento estándar descrito posteriormente proporcionaron solamente un 2% de rendimiento radioquímico corregido por decaimiento (determinado mediante LC) del compuesto WAY-100635 marcado con carbonilo ^{11}C y un determinado número de productos secundarios radiomarcados. Las reacciones se realizaron en un recipiente de reacción de acero inoxidable de 270 ml equipado con una ventana de zafiro. El reactor se llenó con monóxido de carbono [^{11}C] en helio. A continuación, la solución de un yoduro de alquilo junto con la amina se presurizó a 35 MPa y la mezcla de reacción se irradió con luz enfocada desde una lámpara de Hg de presión media (400 W) durante 400 s. Después de la síntesis, la mezcla en bruto se recogió en un vial. Se estimó la cantidad de monóxido de carbono [^{11}C] consumido en la reacción mediante medidas de la radiactividad antes y después de la purga de la fase gaseosa en el vial de recogida. Se retiró una muestra de la mezcla de reacción en bruto para análisis por HPLC y el material restante se purificó mediante HPLC semipreparativa.

25
Para aumentar la actividad de la amina, esta se trató con diferentes bases fuertes antes de la reacción con el monóxido de carbono [^{11}C]. NaHDMS proporcionó el mejor rendimiento radioquímico y la mayor conversión de monóxido de carbono [^{11}C] (Tabla 1, entrada 5).

Se marcaron con el mismo procedimiento dos compuestos relacionados: WAY-100135 y un análogo de nonanoilo (Tabla 1, entradas 6-8).

Tabla 1. Eficacia de captura y rendimiento radioquímico de las amidas marcadas con ^{11}C

Entrada	Producto	Base	Conversión de monóxido de carbono, ^a %	Rendimiento, ^b %
1	WAY-100635 (4)	t-BuLi	91 (94)	46 ^c (38 ^c)
2	WAY-100635 (4)	NaH	17	3 ^c

(continuación)

Entrada	Producto	Base	Conversión de monóxido de carbono, ^a %	Rendimiento, ^b %
3	WAY-100635 (4)	LDA	91	29 ^c
4	WAY-100635 (4)	KHDMS	39	8 ^c
5	WAY-100635 (4)	NaHDMS	91 (91)	62 (55)
6	WAY-100135 (5)	NaHDMS	28	9 ^c
7	Octil WAY (6)	NaHDMS	41	12
8	Octil WAY (6)	LiHDMS	70	22 ^c

^a Corregida por decaimiento, la fracción de radiactividad restante en el producto en bruto después de la purga con nitrógeno. ^b Rendimiento radioquímico; corregido por decaimiento, calculado a partir de la cantidad de radiactividad en el producto en bruto antes de la purga con nitrógeno, y la radioactividad del producto purificado por LC. ^c Rendimiento radioquímico; corregido por decaimiento, calculado a partir de HPLC analítica.

Los compuestos marcados se identificaron mediante los tiempos de retención de HPLC. Además se comprobó la identidad con LC-MS. Los cromatogramas de LC-MS registrados a SIR M+1 m/z para cada uno de los compuestos marcados mostraron picos con el mismo tiempo de retención que el cromatograma de referencia correspondiente. Los compuestos de referencia se prepararon mediante rutas sintéticas alternativas y se caracterizaron por RMN y MS.

Este trabajo describe la síntesis adecuada en un solo paso del radioligando receptor de serotonina del subtipo 5-HT-1A WAY-100635 partiendo de monóxido de carbono [¹¹C], yoduro de ciclohexilo y amina WAY-100634. Este procedimiento puede convertirse en una alternativa factible a la síntesis de Grignard.

10 Ejemplo 2 – Equipo Experimental

La producción de dióxido de carbono [¹¹C] se realizó usando un ciclotrón Scanditronix MC-17 en el IMANET de Uppsala. Se empleó la reacción ¹⁴N(p,α)¹¹C en un objetivo gaseoso que contiene nitrógeno (Nitrógeno 6.0) y oxígeno al 0,1% (Oxígeno 4.8) que se bombardeó con protones de 17 MeV.

Se obtuvo monóxido de carbono [¹¹C] por reducción de dióxido de carbono [¹¹C] como se ha descrito en la presente solicitud.

La síntesis con dióxido de carbono [¹¹C] se realizó con un módulo automatizado que formaba parte del sistema "Syntia 2000".

El análisis de cromatografía líquida (LC) se realizó con una bomba de gradiente y un detector UV de longitud de onda variable en serie con un detector de flujo de β⁺. Se usaron las siguientes fases móviles: dihidrogenofosfato potásico 25 mM (A) y acetonitrilo/H₂O : 50/7 (B). Para la LC analítica, se usó una columna C₁₈, de 4 μm, 250 x 4,6 mm de DI a un flujo de 1,5 ml/min. Para la LC semipreparativa, se usó una columna C₁₈, de 4 μm, 250 x 10 mm (d.i.), a un flujo de 4 ml/min. Se usó un sistema automatizado de síntesis Syntia para la inyección de LC y la recogida de fracciones.

La radiactividad se midió en una cámara de iones, Veenstra Instrumenten bv, VDC-202.

Se usó una lámpara de mercurio Philips HOK 4/120SE como fuente de radiación UV.

En el análisis de los compuestos marcados con ¹¹C, se usaron sustratos de referencia sin marcar para comparar en todos los procedimientos de LC.

Los espectros de RMN de los compuestos sintetizados se registraron a 400 MHz para ¹H y a 100 MHz para ¹³C, a 25 °C. Los desplazamientos químicos se referenciaron al TMS mediante las señales del disolvente.

Los análisis de LC-MS se realizaron usando un equipo Micromass VG Quattro con ionización por electronebulización. Se usaron una bomba Beckman 126, y un automuestreador CMA 240.

El THF se destiló en atmósfera de nitrógeno a partir de sodio/benzofenona.

Ejemplo 3 - Preparación de amidas marcadas con [¹¹C]

Un vial tapado (1 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación se cargó con una amina (15 μmol), THF (200 ml) y se añadió a la solución una base (15 μmol). Se añadió a la solución un organoyoduro (50 μmol) aproximadamente 7 min antes del comienzo de la síntesis. La mezcla resultante se transfirió al interior del micro-autoclave (270 μl), cargado previamente con monóxido de carbono [¹¹C] en He a temperatura ambiente. El autoclave se irradió con una lámpara de mercurio durante 400 s. La mezcla de reacción en bruto se transfirió a continuación

del autoclave a un vial tapado (1 ml) mantenido a presión reducida. Después de medir la radioactividad, el vial se purgó con nitrógeno y se midió de nuevo la radioactividad. El producto en bruto se diluyó con acetonitrilo (0,6 ml) y se inyectó en la LC semipreparativa. Se usaron LC y LC-MS analíticas para evaluar la identidad y la pureza radioquímica de la fracción recogida.

5

REIVINDICACIONES

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

- 5 (a) proporcionar un ensamblaje de reactor UV que comprende una cámara de reacción de alta presión, una lámpara UV y un espejo cóncavo, en el que la cámara de reacción de alta presión tiene una ventana que está orientada hacia el espejo cóncavo, un puerto de entrada de líquido y un puerto de entrada de gas en la superficie del fondo de la misma,
- (b) hacer reaccionar una solución de amina débilmente nucleófila con una base metálica para aumentar la reactividad de dicha amina débilmente nucleófila,
- 10 (c) añadir una solución de yoduros de alquilo o arilo a la solución de la etapa (b) para obtener un volumen de reactivo que se va a marcar,
- (d) introducir una mezcla gaseosa enriquecida con monóxido de isótopo de carbono en la cámara de reacción del ensamblaje de reactor UV a través del puerto de entrada de gas,
- (e) introducir a alta presión dicho volumen de reactivo en la cámara de reacción a través del puerto de entrada de líquido,
- 15 (f) encender la lámpara UV y esperar durante un periodo de tiempo predeterminado mientras transcurre la síntesis de marcado, y
- (g) recoger la amida marcada de la cámara de reacción.

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

- 20 (a) proporcionar dióxido de isótopo de carbono en un gas portador adecuado,
- (b) convertir el dióxido de isótopo de carbono en monóxido de isótopo de carbono mediante la introducción de dicha mezcla gaseosa en un dispositivo reactor,
- (c) capturar el monóxido de isótopo de carbono en un dispositivo de captura de monóxido de carbono, en el que se captura el monóxido de isótopo de carbono pero no dicho gas portador, y
- 25 (d) liberar dicho monóxido de isótopo de carbono capturado de dicho dispositivo de captura en un micro-impulso bien definido, mediante lo cual se consigue un volumen de mezcla gaseosa enriquecida de monóxido de isótopo de carbono.

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el isótopo de carbono es ^{11}C , ^{13}C , o ^{14}C .

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el isótopo de carbono es ^{11}C .

30 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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, para mantener un sistema pseudo monofásico.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa de esperar un periodo de tiempo predeterminado comprende agitar la cámara de reacción para mejorar la síntesis de marcado.

35 7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la etapa de esperar un periodo de tiempo predeterminado comprende además ajustar la temperatura de la cámara de reacción de modo que mejore la síntesis de marcado.

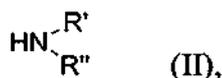
8. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que

dicha base metálica es de fórmula MB;

dichos yoduros son de fórmula (I):



dicha amina es de fórmula (II):



dicha amida marcada es de fórmula (III):



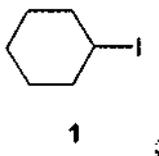
en las que R es alquilo lineal o cíclico o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido y R' y R" son independientemente H, alquilo lineal o cíclico, o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, M está seleccionada entre la lista que comprende Li, Na, K, Cs y Mg y B se selecciona entre alquilo, arilo, diciohexilamida, diisopropilamida, hexametildisililamida o YMgX, en la que Y es alquilo o arilo y X es un halógeno.

5 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que R puede contener grupos cloro o fluoro.

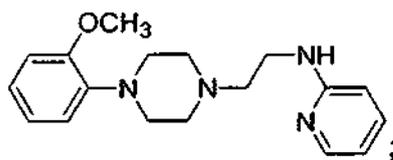
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, en el que R' y R" pueden contener grupos cloro o fluoro.

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el monóxido de isótopo de carbono es monóxido de isótopo de carbono [¹³C].

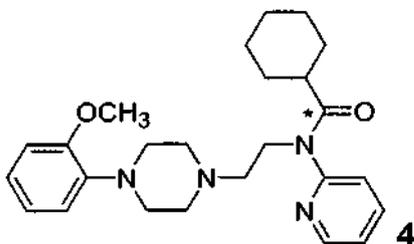
10 12. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es:



dicho compuesto de Fórmula (II) es:

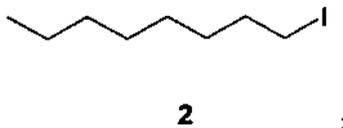


15 dicha base metálica está seleccionada entre terc-butillitio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida potásica, o bis(trimetilsilil)amida sódica; y dicha amida marcada de Fórmula (III) es:



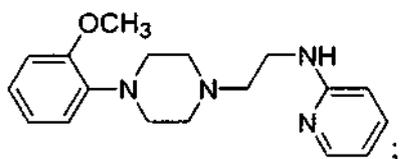
en la que dicho compuesto de Fórmula I se trata previamente en tetrahidrofurano (THF) con una cantidad equimolar de dicho compuesto de Fórmula II.

13. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es:



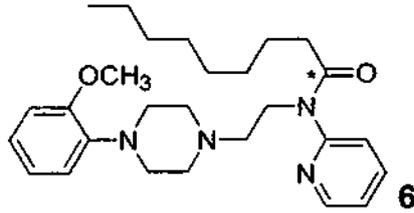
20

dicho compuesto de Fórmula (II) es:



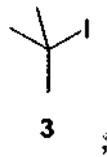
dicha base metálica es bis(trimetilsilil)amida sódica, o bis(trimetilsilil)amida de litio;

y dicha amida marcada de Fórmula (III) es:

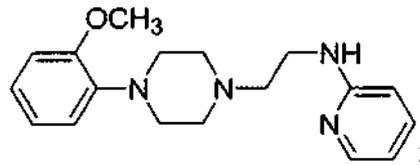


en el que dicho compuesto de Fórmula I se trata previamente en tetrahidrofurano (THF) con una cantidad equimolar de dicho compuesto de Fórmula II.

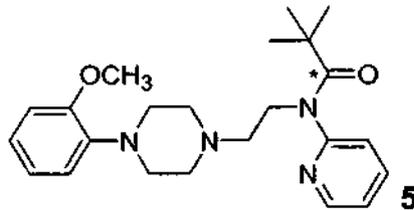
- 5 14. El procedimiento de la reivindicación 11 en el que dicho compuesto de Fórmula (I) es:



dicho compuesto de Fórmula (II) es:



dicha base metálica está seleccionada entre bis(trimetilsilil)amida sódica; y dicha amida marcada de Fórmula (III) es:



10

en el que dicho compuesto de Fórmula I es tratado previamente en tetrahidrofurano (THF) con una cantidad equimolar de dicho compuesto de Fórmula II.

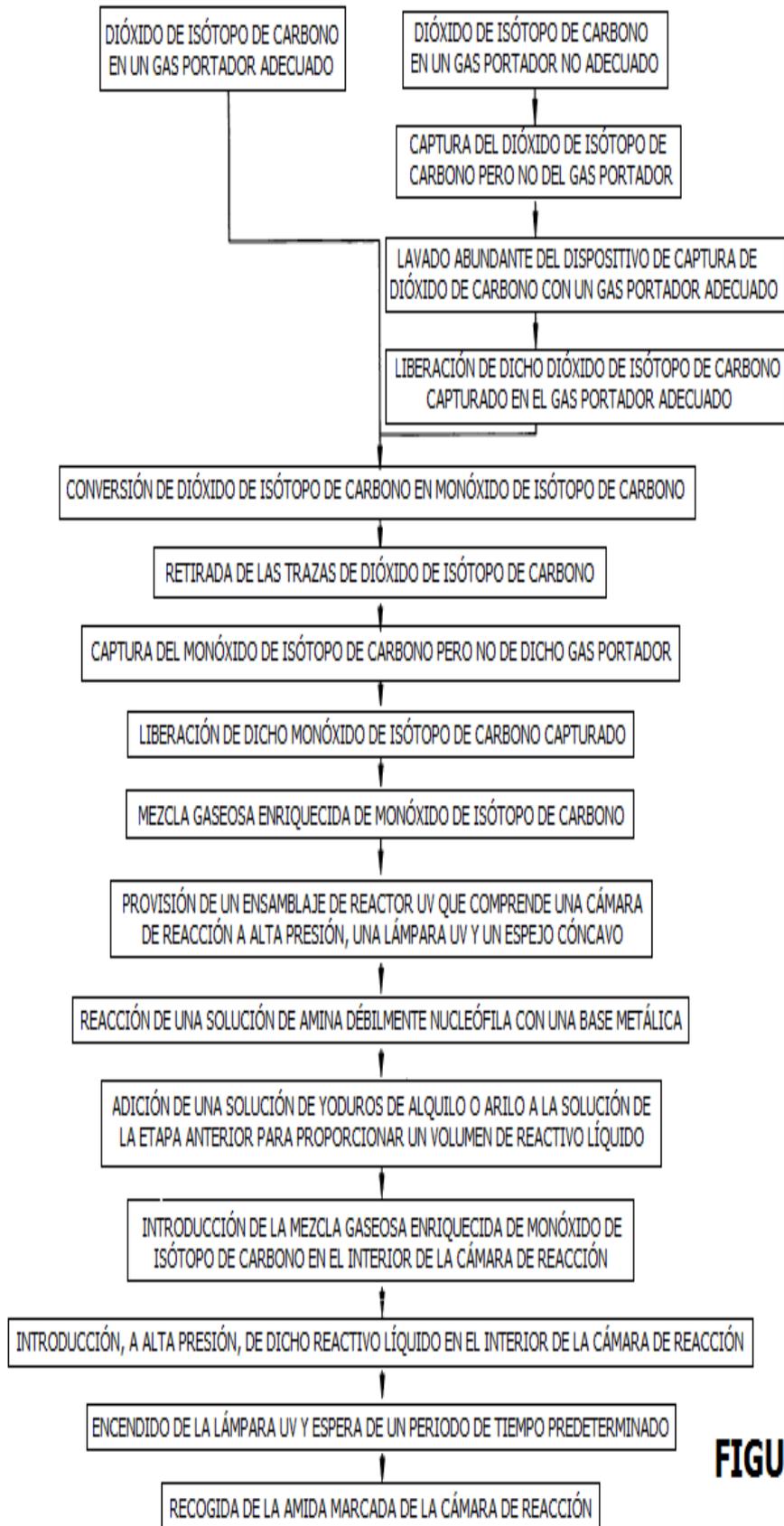


FIGURA 1

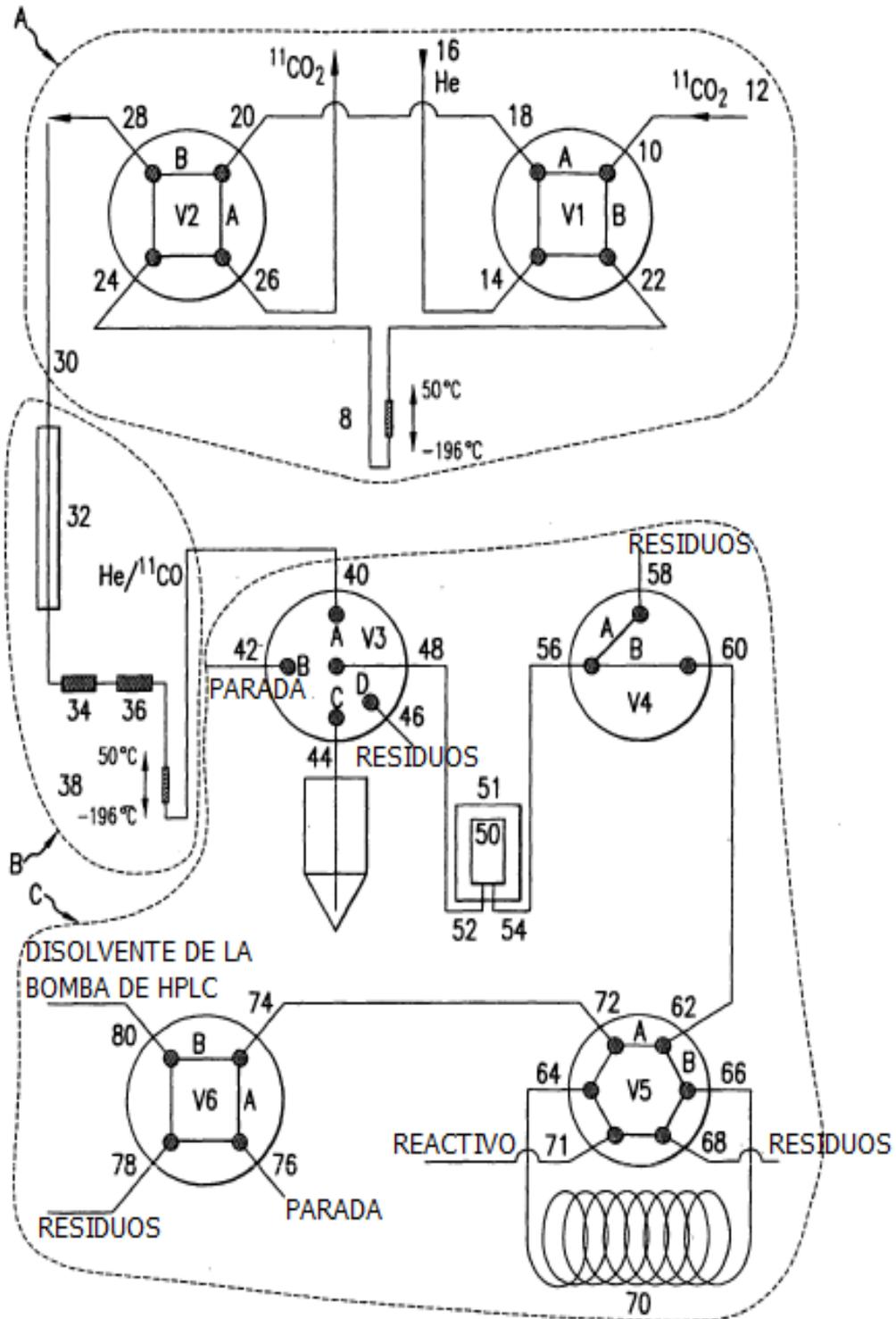


FIGURA 2

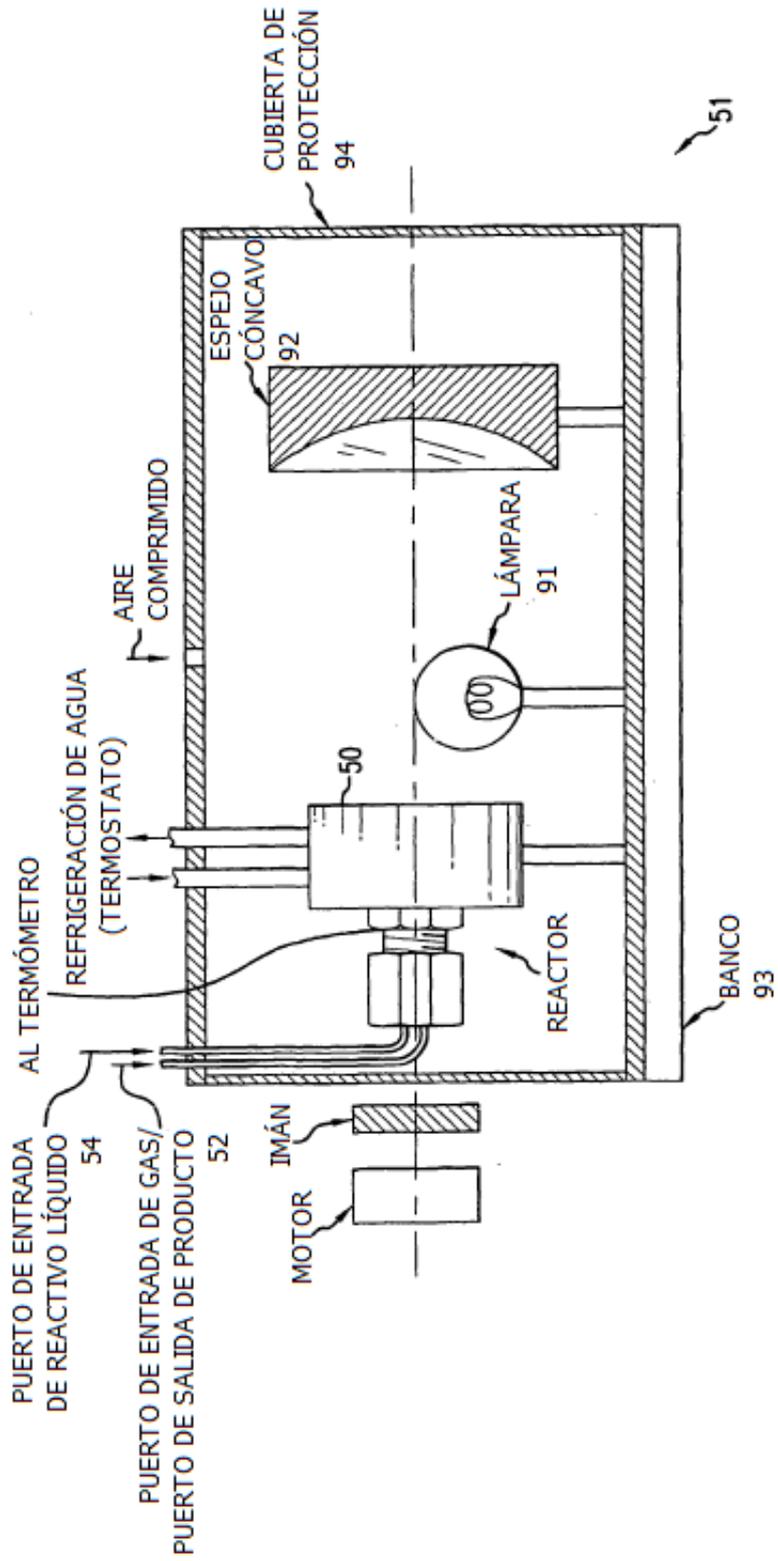


FIGURA 3

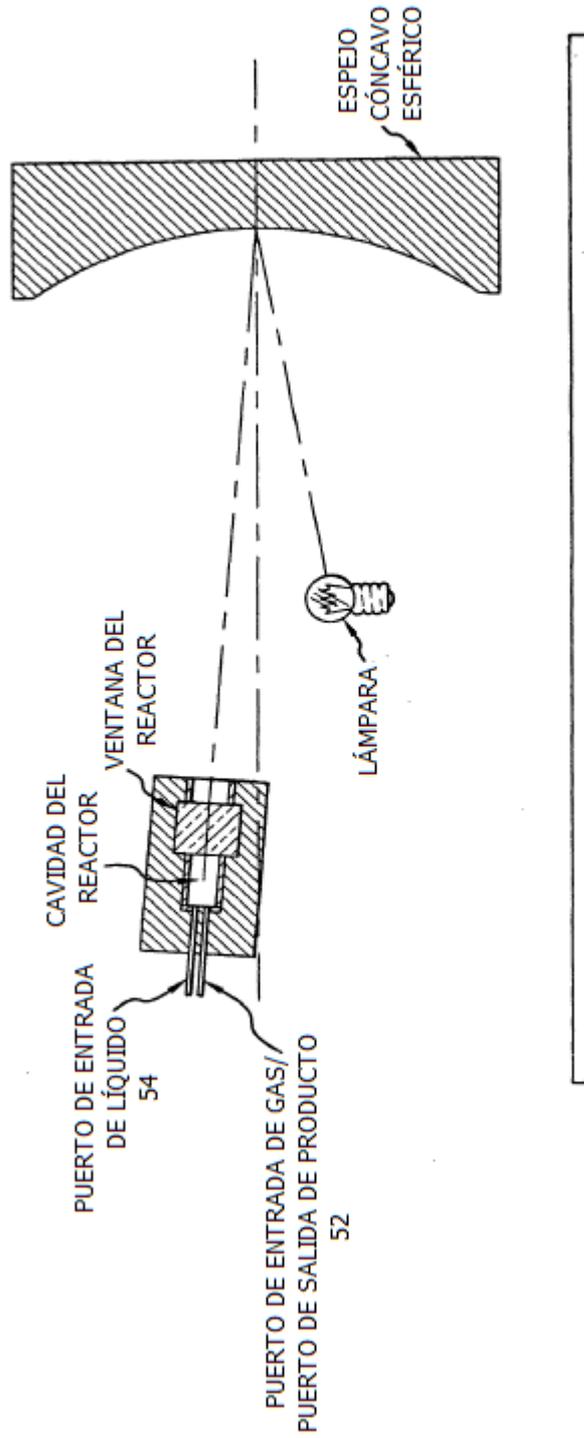


FIGURA 4

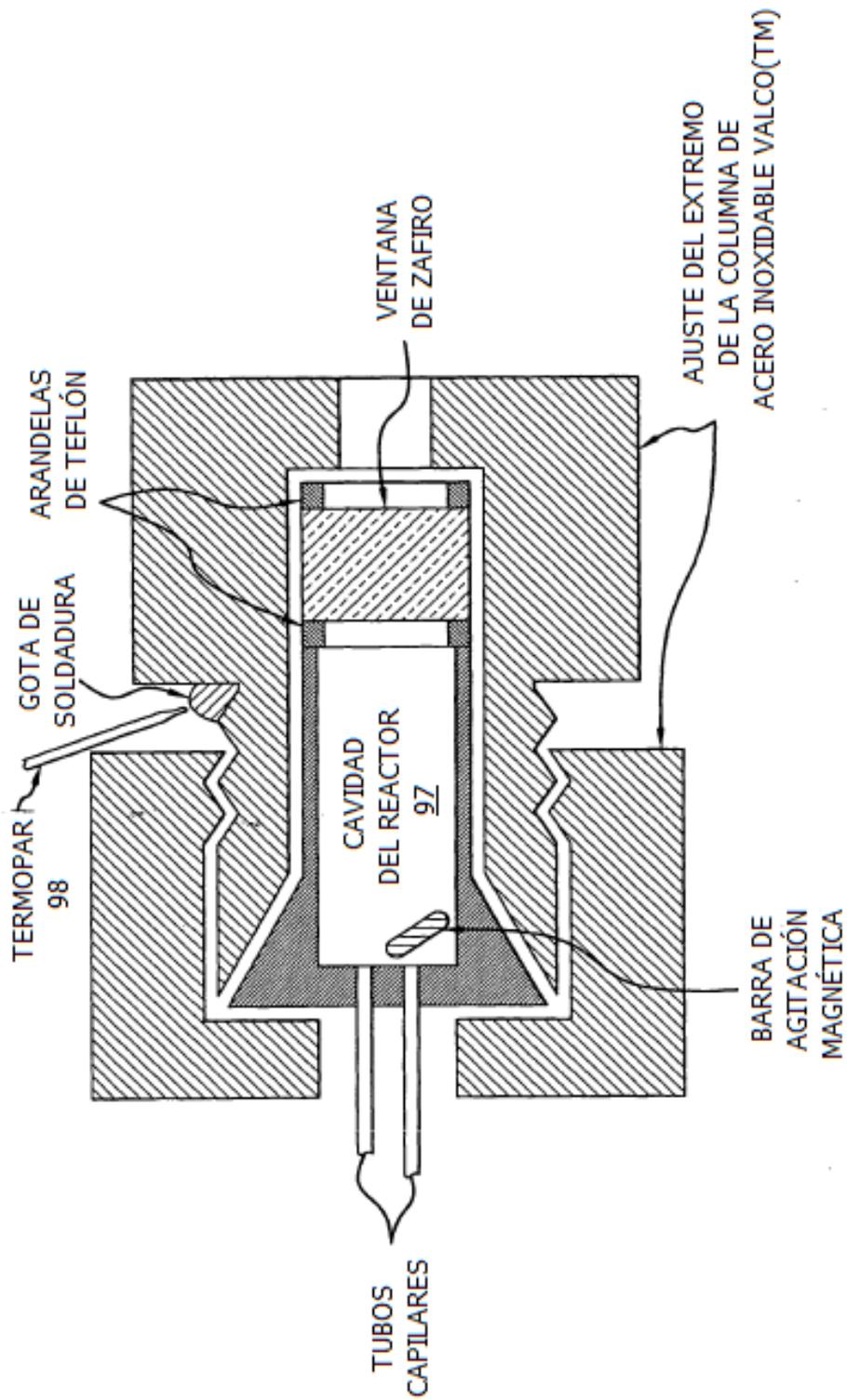


FIGURA 5

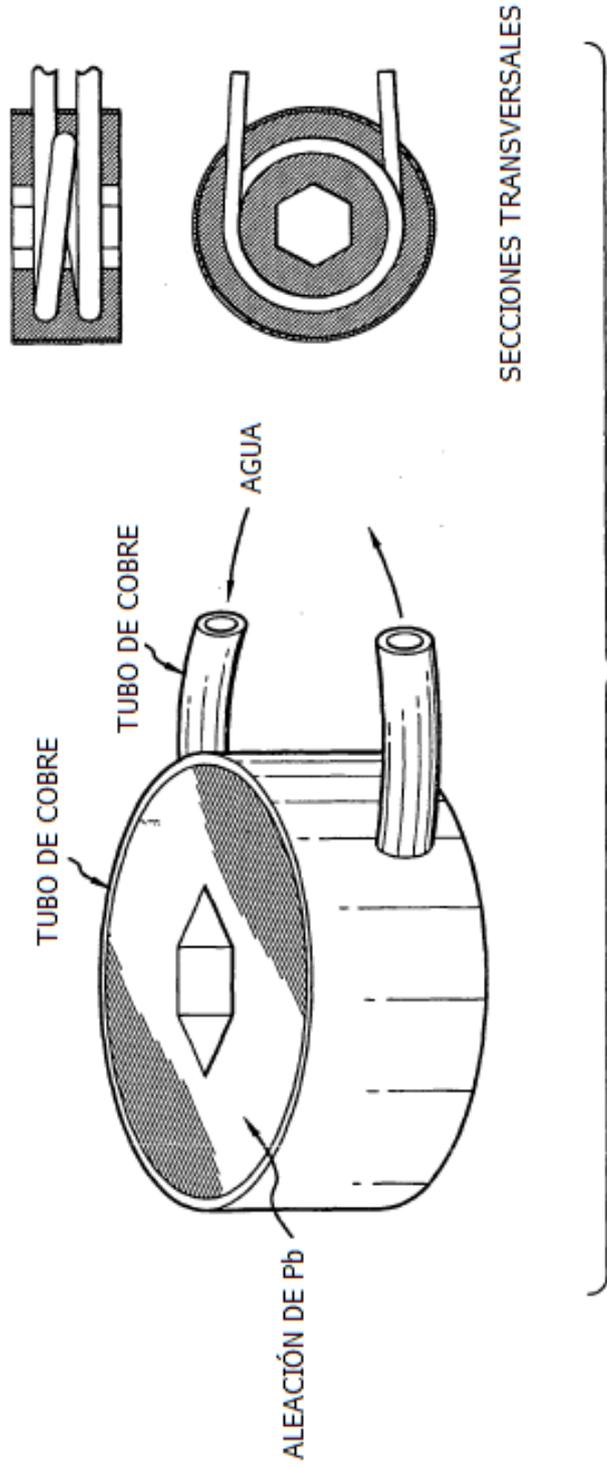


FIGURA 6

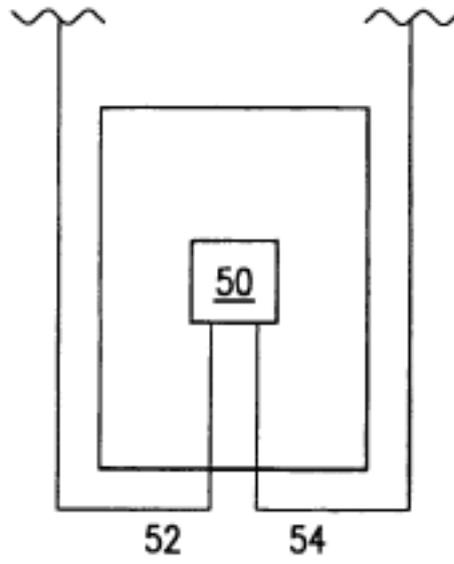


FIGURA 7a

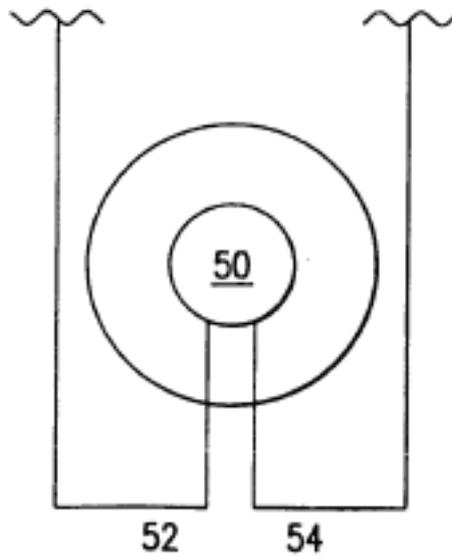


FIGURA 7b