

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 643**

51 Int. Cl.:

B01J 19/24 (2006.01)
C07C 17/00 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
C07C 19/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2006 E 06726475 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 1874712**

54 Título: **Preparación de yoduro de metilo 11C y el radioligando GB67 11C**

30 Prioridad:

23.03.2005 GB 0505952

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

02.04.2013

73 Titular/es:

**HAMMERSMITH IMANET, LTD (100.0%)
CYCLOTRON BUILDING, HAMMERSMITH
HOSPITAL DUCANE ROAD
LONDON W12 0NN, GB**

72 Inventor/es:

TURTON, DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 399 643 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

Preparación de yoduro de metilo ^{11}C y el radioligando GB67 ^{11}C

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de yoduro de metilo ^{11}C y a un aparato para llevar a cabo este procedimiento. En particular, la invención se refiere a un procedimiento que comprende la reducción de $^{11}\text{CO}_2$ seguido por la reacción del producto con ácido yodhídrico. El procedimiento produce un producto con una actividad específica mucho más alta que los procedimientos convencionales.

Los compuestos trazadores usados en tomografía por emisión de positrones (PET) se marcan con una diversidad de isótopos emisores de positrones, por ejemplo ^{11}C . Sin embargo, un problema con el uso de ^{11}C como un marcador es que tiene una vida media de sólo 20,4 minutos. Esto significa que, para obtener un compuesto trazador con una actividad específica suficientemente alta como para ser útil en PET, es necesario sintetizar el compuesto lo más rápidamente posible.

Frecuentemente, los compuestos trazadores para PET marcados con ^{11}C se sintetizan haciendo reaccionar un precursor (por ejemplo una amina) con yoduro de metilo ^{11}C y la presente invención se refiere a un procedimiento para producir yoduro de metilo ^{11}C . Con el fin de producir un trazador que tenga una actividad específica alta, es importante que el propio compuesto intermedio yoduro de metilo ^{11}C tenga una actividad específica alta y, en consecuencia, que sea producido usando un procedimiento de reacción que sea tan rápido como sea posible.

Esto es bien conocido por las personas con conocimientos en la materia y un número de autores han tratado de abordar los problemas de la producción de yoduro de metilo ^{11}C con una alta actividad específica. Por ejemplo Larsen et al (WO 96115086) enseñan la producción de yoduro de metilo ^{11}C mediante halogenación de metano ^{11}C en un procedimiento en fase gaseosa y el documento DE-A-4420670 se refiere a la producción de yoduro de metilo ^{11}C a partir de monóxido de carbono o dióxido de carbono ^{11}C en un procedimiento en fase gaseosa.

Un procedimiento alternativo para la producción de yoduro de metilo ^{11}C se enseña en el documento EP-A-0462546. En este procedimiento, se burbujea $^{11}\text{CO}_2$ a través de una solución de un agente reductor, tal como hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). La solución de agente reductor se evapora por calentamiento y, a continuación, se añade ácido yodhídrico al residuo. Las mismas etapas de procedimiento se divulgan por Crouzel et al (1987 Appl Radiol Isotop;38(9): 601-603), el documento US5859070 y el documento JP2000 086 632 para la producción de yoduro de metilo ^{11}C de alta actividad específica. Los autores del documento EP-A-0462546 reconocieron que era importante producir un producto de alta actividad específica e introdujeron un número de dispositivos de control en su aparato.

La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de yoduro de metilo ^{11}C que produce un producto que tiene una actividad específica más alta que los procedimientos convencionales y sin embargo es más sencillo que los procedimientos descritos en la técnica anterior. En particular, la cantidad de LiAlH_4 en el procedimiento de la presente invención es mucho menor que en los procedimientos convencionales. Frecuentemente, el LiAlH_4 contiene pequeñas cantidades de metanol/metóxido, que es un producto de reducción de CO_2 atmosférico que ha entrado en contacto con el LiAlH_4 . Por lo tanto, la reducción de la cantidad de LiAlH_4 conduce a una reducción en la cantidad de metanol/metóxido estable que contamina el producto intermedio metanol/metóxido ^{11}C . Además, la reacción que usa el procedimiento de la presente invención se realiza mucho más rápidamente que las reacciones convencionales y esto conduce a un producto que tiene una mayor actividad específica.

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de producción de yoduro de metilo ^{11}C , en el que el procedimiento comprende:

- a) revestir la superficie interna de un primer recipiente de reacción con una solución de hidruro de litio y aluminio, en el que el primer recipiente de reacción tiene un diámetro interno no mayor de aproximadamente 1,5 mm;
- b) introducir dióxido de carbono ^{11}C en el primer recipiente de reacción de manera que es reducido por el hidruro de aluminio y litio para proporcionar un producto de reducción;
- c) proporcionar un segundo recipiente de reacción en comunicación de fluido con el primer recipiente de reacción, calentándose dicho segundo recipiente de reacción, y
- d) pasar el ácido yodhídrico a través del primer recipiente de reacción, que contiene el producto de reducción, al segundo recipiente de reacción donde se produce yoduro de metilo ^{11}C .

El calentamiento del segundo recipiente de reacción asegura que el ácido yodhídrico se evapora y que la reacción de yodación procede rápidamente. Típicamente, el segundo recipiente de reacción se calienta a una temperatura de 150 a 200°C, preferentemente de 160 a 190°C.

Se introduce $^{11}\text{CO}_2$ en el primer recipiente de reacción a una tasa de flujo de aproximadamente 8 ml/min. La tasa de

flujo de gas para la adición de ácido yodhídrico y, por lo tanto, el flujo de gas para destilar el yoduro de metilo, es de aproximadamente 15 ml/min.

Los presentes inventores han descubierto que el uso de un recipiente de reacción que tiene un diámetro interno pequeño para la primera parte del procedimiento conduce a un producto que tiene una actividad específica mucho mayor que el yoduro de metilo ^{11}C producido de manera convencional. Una razón para esto es que la cantidad de LiAlH_4 es mucho menor que en los procedimientos convencionales. Tal como se ha explicado anteriormente, frecuentemente, el LiAlH_4 contiene pequeñas cantidades de metanol/metóxido y, por lo tanto, una reducción de la cantidad de LiAlH_4 conduce a una reducción en la cantidad de metanol/metóxido estable que contamina el producto intermedio metanol/metóxido ^{11}C . Además, la reacción que usa el procedimiento de la presente invención se realiza mucho más rápidamente que las reacciones convencionales y esto conduce a un producto que tiene una mayor actividad específica.

Se conocen procedimientos radioquímicos que hacen uso de recipientes de reacción de diámetro estrecho. Por ejemplo, el documento US 2002/0155063 se refiere a un procedimiento en el que el yoduro de metilo ^{11}C y un compuesto precursor para PET se hacen reaccionar juntos en un bucle de inyección de HPLC. Sin embargo, ningún autor anterior parece haber reconocido los beneficios de realizar la reducción de $^{11}\text{CO}_2$ en dicho recipiente.

Preferentemente, el primer recipiente de reacción toma la forma de un tubo con un diámetro estrecho, por ejemplo, un bucle de HPLC. Normalmente, el diámetro interno del recipiente de reacción está en el intervalo de 1 micrómetro a 1,5 mm, preferentemente de 40 a 200 μm . Es particularmente conveniente que el primer recipiente de reacción esté abierto en ambos extremos de manera que los reactivos puedan hacerse circular a través del mismo.

La longitud del primer recipiente de reacción se elige de manera que sea suficientemente largo para que el $^{11}\text{CO}_2$ reaccione completamente con el LiAlH_4 , pero que sea suficientemente corto para minimizar el tiempo de reacción. Una longitud conveniente para el primer recipiente de reacción es de 5 cm a 50 cm de largo, más normalmente de 5 cm a 20 cm y, típicamente, de aproximadamente 15 cm.

La solución de LiAlH_4 puede ser introducida en el primer recipiente de reacción mediante cualquier medio conveniente, por ejemplo, mediante inyección. Debido al estrecho diámetro del primer recipiente de reacción, la solución de LiAlH_4 forma un revestimiento sobre las paredes internas del primer recipiente de reacción.

Los disolventes adecuados para LiAlH_4 son bien conocidos por las personas con conocimientos en la materia y un ejemplo de dicho un disolvente es tetrahidrofurano (THF). La solución de LiAlH_4 tendrá, generalmente, una concentración de aproximadamente 0,05 a 1 M, más normalmente de 0,05 M a 0,5 M y, típicamente, de 0,1 M.

Con el fin de minimizar la cantidad de CO_2 atmosférico en el primer recipiente de reacción, es preferente enjuagar el primer recipiente de reacción con un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, antes de revestir la superficie interior con la solución de LiAlH_4 .

Después de que la solución de LiAlH_4 ha sido introducida en el primer recipiente de reacción, es ventajoso soplar un gas inerte, tal como nitrógeno, a través del primer recipiente de reacción para eliminar el exceso de reactivo.

El $^{11}\text{CO}_2$ usado en la etapa (b) puede ser producido mediante cualquier medio convencional, por ejemplo, puede ser producido en un ciclotrón y, a continuación, puede ser atrapado criogénicamente. Puede ser introducido en el primer recipiente de reacción mediante cualquier procedimiento conveniente, por ejemplo, en una corriente de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El ácido yodhídrico está presente como una solución acuosa que contiene del 40 al 60% de yoduro de hidrógeno y, preferentemente, del 50 al 60% de yoduro de hidrógeno. Las soluciones adecuadas de ácido yodhídrico están disponibles comercialmente.

El yoduro de hidrógeno puede ser introducido en el primer recipiente de reacción en una corriente de un gas inerte, por ejemplo, nitrógeno o argón, pero preferentemente nitrógeno.

Es particularmente preferente que el segundo recipiente esté posicionado en una orientación generalmente vertical y que solo se caliente la parte inferior. Esta configuración permite que la reacción de yodación se produzca en la parte inferior del recipiente de reacción y que el ácido yodhídrico que no ha reaccionado y el producto de reducción se condensen en la parte superior del recipiente de reacción y caigan de nuevo a la parte inferior.

Después de la reacción de yodación, el producto de yoduro de metilo ^{11}C puede ser pasado sobre un agente desecante, para eliminar el vapor de agua. El uso de un agente desecante, tal como hidróxido de sodio sólido, es particularmente útil ya que esto eliminará también cualquier ácido yodhídrico no reaccionado del producto yoduro de metilo ^{11}C .

Tal como se ha indicado anteriormente, el yoduro de metilo ^{11}C es un precursor útil para la producción de compuestos trazadores para PET marcados con ^{11}C y, por lo tanto, el procedimiento de la invención puede comprender una etapa adicional de hacer reaccionar el yoduro de metilo ^{11}C con un precursor no radiomarcado de un compuesto trazador para PET marcado con ^{11}C para producir un compuesto trazador para PET marcado con ^{11}C .

- 5 El compuesto precursor puede ser una amina, amida, hidróxido, sulfuro, sulfonamida o cualquier otro compuesto que puede ser metilado mediante reacción con yoduro de metilo.

10 Un compuesto trazador para PET que puede ser producido mediante el procedimiento de la presente invención es N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxi- ^{11}C -metilamida. Este compuesto puede ser producido haciendo reaccionar el compuesto precursor, N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxamida con yoduro de metilo ^{11}C en presencia de una base fuerte, tal como hidruro de sodio.

Un procedimiento de preparación de N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxi- ^{11}C -metilamida puede comprender las etapas de:

- a) revestir la superficie interna de un primer recipiente de reacción con una solución de hidruro de litio y aluminio, en el que el primer recipiente de reacción tiene un diámetro interno no mayor de aproximadamente 1,5 mm;
- 15 b) introducir dióxido de carbono ^{11}C en el primer recipiente de reacción de manera que sea reducido por el hidruro de aluminio y litio para proporcionar un producto de reducción;
- c) proporcionar un segundo recipiente de reacción en comunicación de fluido con el primer recipiente de reacción, calentándose dicho segundo recipiente de reacción;
- 20 d) hacer pasar ácido yodhídrico a través del primer recipiente de reacción, que contiene el producto de reducción, al segundo recipiente de reacción en el que se produce yoduro de metilo ^{11}C , y,
- e) hacer reaccionar el yoduro de metilo ^{11}C con N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxamida en condiciones básicas para proporcionar ácido N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxi- ^{11}C -metilamida.

25 Se ha encontrado que se obtienen resultados particularmente exitosos cuando la etapa (e) del procedimiento se realiza en un tercer recipiente de reacción que es similar al primer recipiente de reacción, tal como se define para el procedimiento de la invención. Es particularmente conveniente que el primer recipiente de reacción esté abierto en ambos extremos, de manera que los reactivos puedan hacerse circular a través del mismo.

30 La longitud del tercer recipiente de reacción se elegirá de manera que sea suficientemente largo para que el yoduro de metilo ^{11}C reaccione completamente con la N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxamida, pero sea suficientemente corto para minimizar el tiempo de reacción. Una longitud conveniente para el primer recipiente de reacción es de aproximadamente 5 cm a 50 cm de largo, más normalmente de 5 cm a 20 cm y, típicamente, de aproximadamente 10 cm.

35 En la etapa (e), es preferente que la superficie interna del tercer recipiente de reacción esté revestida con una solución de N-[6[(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxamida y que se haga circular una solución de yoduro de metilo ^{11}C a través del recipiente.

40 La invención se refiere también a un aparato para realizar el procedimiento. Por lo tanto, en un aspecto adicional, se proporciona un aparato para la producción de yoduro de metilo ^{11}C , en el que el aparato comprende: dicho primer recipiente de reacción que comprende medios para introducir una solución de LiAlH_4 al primer recipiente de reacción, de manera que la solución de LiAlH_4 forme un revestimiento sobre la superficie interna de dicho primer recipiente de reacción

un primer recipiente de reacción que tiene un diámetro interno no mayor de 1,5 mm;

45 un segundo recipiente de reacción conectado al primer recipiente de reacción, a través de una válvula que tiene una primera posición y una segunda posición de manera que cuando la válvula está en la primera posición, el primer recipiente de reacción y el segundo recipiente de reacción no están en comunicación de fluido y cuando la válvula está en la segunda posición el primer recipiente de reacción y el segundo recipiente de reacción están en comunicación de fluido de manera que una mezcla de ácido yodhídrico y un producto de reducción del primer recipiente de reacción puede pasar desde el primer recipiente de reacción al segundo recipiente de reacción; y

medios para calentar el segundo recipiente de reacción.

50 Es altamente preferente que cuando la válvula está en la posición, el primer recipiente de reacción esté conectado a una línea de residuos. El residuo es un gas usado para enjuagar el primer recipiente de reacción y

un exceso de LiAlH_4 .

Opcionalmente, el aparato puede comprender también uno o más de entre:

medios para enjuagar el primer recipiente de reacción con nitrógeno;

5 medios para introducir una solución de LiAlH_4 en el primer recipiente de reacción de manera que la solución de LiAlH_4 forme un revestimiento sobre la superficie interna del primer recipiente de reacción;

medios para introducir $^{11}\text{CO}_2$ en el primer recipiente de reacción;

medios para pasar ácido yodhídrico al primer recipiente de reacción; y

medios para eliminar el exceso de yoduro de hidrógeno y agua del producto.

10 Los medios para enjuagar el primer recipiente de reacción con nitrógeno pueden comprender una conexión a una fuente de nitrógeno.

Los medios para introducir una solución de LiAlH_4 al primer recipiente de reacción pueden comprender un sistema de inyección.

15 Los medios para introducir $^{11}\text{CO}_2$ en el primer recipiente de reacción pueden comprender una trampa criogénica que contiene el $^{11}\text{CO}_2$, una fuente de nitrógeno, medios para mezclar el $^{11}\text{CO}_2$ de la trampa con la fuente de nitrógeno y un primer tubo de entrada que transporta la mezcla de nitrógeno y $^{11}\text{CO}_2$ al primer recipiente de reacción.

Opcionalmente, el nitrógeno usado para transportar el $^{11}\text{CO}_2$ y el nitrógeno usado para enjuagar el primer recipiente de reacción pueden ser tomados desde la misma fuente.

20 Los medios para hacer pasar ácido yodhídrico a través del primer recipiente de reacción al interior del segundo recipiente de reacción pueden comprender un bucle de ácido yodhídrico, una corriente de nitrógeno que fluye a través del bucle de ácido yodhídrico y medios para introducir ácido yodhídrico en la corriente de nitrógeno.

La corriente de nitrógeno que transporta el ácido yodhídrico puede entrar en el primer recipiente de reacción a través de una válvula de entrada. El ácido yodhídrico puede ser una solución acuosa de yoduro de hidrógeno, tal como se ha descrito anteriormente para el primer aspecto de la invención.

25 El aparato puede comprender también una línea de residuos conectada a la válvula entre el primer recipiente de reacción y el segundo recipiente de reacción, a través de la cual pueden extraerse el gas o los subproductos de la reacción.

El segundo recipiente de reacción puede comprender un tubo que tiene un extremo de entrada y un extremo de salida. Típicamente, el tubo tiene un diámetro interno de 0,2-20mm, más normalmente, de 0,5 a 10 mm y puede estar realizado en un material conductor del calor, particularmente un metal, tal como acero inoxidable.

30 Los medios para calentar el segundo recipiente de reacción pueden comprender un calentador de bloque que rodea el recipiente de reacción. Típicamente, los medios de calentamiento son capaces de calentar el segundo recipiente de reacción a una temperatura de 150 a 200°C, preferentemente, de 160 a 190°C.

35 Es altamente preferente que el segundo recipiente de reacción esté en una orientación generalmente vertical de manera que el extremo de entrada esté situado por debajo de su extremo de salida y que sólo se caliente el extremo inferior (entrada) del segundo recipiente de reacción. Esta disposición permite que la mezcla acuosa de producto de reducción, ácido yodhídrico y agua se evapore en la parte inferior del tubo y que los reactivos gaseosos reaccionen para formar el yoduro de metilo ^{11}C . Cuando la mezcla alcanza la parte superior, no calentada, del recipiente de reacción, el ácido yodhídrico no reaccionado y el producto de reducción se re-condensarán y caerán a la parte inferior del tubo, mientras que el yoduro de metilo ^{11}C , más volátil, pasará a la salida del segundo recipiente de reacción.

40 Ahora, la invención se describirá con mayor detalle, solamente a modo de ejemplo, con referencia a las Figuras y Ejemplos.

La Figura 1 es una representación esquemática de un aparato de preparación de yoduro de metilo ^{11}C .

45 El aparato mostrado en la Figura 1 comprende un recipiente (10) de reacción, que es un tubo de acero inoxidable, grado HPLC, que tiene un diámetro externo de 1,58mm y 10 cm de longitud. Unas válvulas primera y segunda, (12) y (14), de tres puertos de entrada, están conectadas al lado de entrada del recipiente (10) de reacción. Una primera fuente (15) de nitrógeno y la fuente (16) de $^{11}\text{CO}_2$ están, ambas, conectadas a la primera válvula (12) de entrada a través de una trampa (50) criogénica y una línea (17). La trampa (50) criogénica se conoce en la técnica anterior y

puede configurarse de manera que la trampa esté refrigerada, capturando $^{11}\text{CO}_2$ y permita que el nitrógeno pase a través de la línea (17), o de manera que la trampa no esté refrigerada y un mezcla de $^{11}\text{CO}_2$ y nitrógeno pase a través de la línea (17). Una segunda fuente (18) de nitrógeno está conectada también a la primera válvula (12) de entrada a través de una línea (19) de nitrógeno y un bucle (20) de ácido yodhídrico, que es un bucle de HPLC formado en un material tal como politetrafluoroetileno (PTFE). La línea (19) de nitrógeno tiene una válvula (22) de aguja, que controla la velocidad de flujo del nitrógeno. Entre la línea (19) de nitrógeno y el bucle (20) de ácido yodhídrico hay una válvula (24) a través de la cual puede introducirse ácido yodhídrico en el bucle (20) de ácido yodhídrico.

Conectado a la segunda válvula (14) de entrada hay un sistema (26) de inyección, a través del cual puede introducirse LiAlH_4 en el recipiente (10) de reacción a través de la segunda válvula (14) de entrada.

Una válvula (28) de salida de tres puertos está conectada al lado de salida del recipiente (10) de reacción. Un puerto de la válvula (28) de salida está conectado a una línea (30) de residuos y otro a un segundo recipiente (34) de reacción a través de una primera línea (32) de salida. El segundo recipiente de reacción comprende un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro externo de 6,35 mm.

El segundo recipiente de reacción se mantiene en una orientación vertical y su extremo inferior está rodeado por un calentador (36) de bloque de aluminio que aumenta la temperatura del segundo recipiente (34) de reacción a una temperatura de 185°C . El extremo de salida del segundo recipiente (34) de reacción está conectado a una trampa (40) de hidróxido de sodio a través de una segunda línea (38) de salida. La trampa (40) de hidróxido de sodio comprende un tubo lleno con hidróxido sódico sólido que elimina el exceso de agua y yoduro de hidrógeno del producto y está conectada a una tercera línea (42) de salida. La trampa (40) puede estar realizada en cualquier material adecuado, por ejemplo vidrio.

Durante el uso, la trampa (50) criogénica se establece en la configuración no refrigerada de manera que el nitrógeno pasa desde la fuente (15) de nitrógeno y a través de la línea (17) para enjuagar el primer recipiente (10) de reacción con el fin de eliminar el dióxido de carbono atmosférico del primer recipiente (10) de reacción. El nitrógeno pasa a través del primer recipiente (10) de reacción y a la línea (30) de residuos a través de la válvula (28) de salida. Se inyecta una solución 0,1 M de LiAlH_4 en tetrahidrofurano (THF) en el primer recipiente (10) de reacción a través del sistema (26) de inyección y la segunda válvula (14) de entrada. A continuación, el primer recipiente (10) de reacción se enjuaga de nuevo con nitrógeno, al igual que anteriormente, con el fin de eliminar el exceso de solución de LiAlH_4 del primer recipiente (10) de reacción.

A continuación, la trampa (50) criogénica es reconfigurada de manera que se encuentre en la posición refrigerada: entonces, el $^{11}\text{CO}_2$ desde el ciclotrón es atrapado en la trampa criogénica.

A continuación, la trampa (50) criogénica es reconfigurada para que se encuentre en la posición no refrigerada, de manera que el $^{11}\text{CO}_2$ es introducido en la primera línea (17) y, de esta manera, pasa al primer recipiente (10) de reacción a través de la primera válvula (12) de entrada y la segunda válvula (14) de entrada. En el primer recipiente de reacción, el $^{11}\text{CO}_2$ se reduce a metóxido ^{11}C .

A continuación, se introduce ácido yodhídrico (una solución acuosa al 57% de yoduro de hidrógeno) en el bucle (20) de ácido yodhídrico a través de la válvula (24). El bucle (20) de ácido yodhídrico ha sido enjuagado previamente con nitrógeno desde la segunda fuente (18) de nitrógeno. El nitrógeno desde la segunda fuente (18) de nitrógeno transporta el ácido yodhídrico a la primera válvula (12) de entrada y la segunda válvula (14) de entrada, y al primer recipiente (10) de reacción, donde extrae el producto metóxido ^{11}C a la válvula (30) de salida, a lo largo de la primera línea (32) de producto y al segundo recipiente (34) de reacción.

El segundo recipiente (34) de reacción se precalienta a 185°C o se mantiene en 185°C desde el inicio del procedimiento mediante el calentador (36) de bloque de aluminio y esto asegura que la solución acuosa que contiene el yoduro de hidrógeno y el metóxido ^{11}C se evapore y que la reacción entre los dos reactivos se realice rápidamente. Cuando los reactivos alcanzan la parte superior, no calentada, del segundo recipiente (34) de reacción, el yoduro de hidrógeno no reaccionado y el producto de reducción se condensan y caen de nuevo a la parte inferior del tubo, mientras que el producto yoduro de metilo ^{11}C , más volátil, sale del segundo recipiente (34) de reacción a través de la segunda línea (38) de producto.

El producto yoduro de metilo ^{11}C pasa desde la segunda línea (38) de salida a una trampa (40) que contiene hidróxido de sodio sólido. Esto elimina el yoduro de hidrógeno no reaccionado y el exceso de agua del producto.

Después de pasar a través de la trampa (40), el yoduro de metilo ^{11}C producido en el aparato pasa a través de una tercera línea (42) de salida a un recipiente de reacción (no mostrado) en el que se produce la metilación con ^{11}C de un compuesto precursor para PET.

Ejemplo 1 - Preparación de N-[6 [(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxi-[¹¹C]-metilamida

Este ejemplo demuestra que la preparación de N-[6 [(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxi-[¹¹C]-metilamida a partir de yoduro de metilo ¹¹C producido según el procedimiento de la invención tiene una actividad específica mayor que el mismo producto preparado usando yoduro de metilo ¹¹C producido en un aparato convencional en el que el LiAlH₄ y el ¹¹CO₂, se hacen reaccionar en un recipiente de reacción convencional en lugar de en un tubo de diámetro pequeño, tal como un bucle de HPLC.

El yoduro de metilo ¹¹C se preparó en el aparato mostrado en la Figura 1 según el procedimiento descrito anteriormente. De esta manera, 200 µl de una solución 0,1 M de LiAlH₄ en THF se introdujeron en el primer recipiente de reacción (el bucle, 10), después de lo cual, el bucle (10) fue enjuagado con nitrógeno. A continuación se pasó ¹¹CO₂ a través del bucle, donde fue atrapado y se convirtió en metóxido ¹¹C.

A continuación, se introdujo ácido yodhídrico en el bucle a través del bucle (20) de ácido yodhídrico (100 µl de una solución acuosa al 57% de yoduro de hidrógeno) de manera que el producto metóxido ¹¹C se transportó con el ácido yodhídrico al segundo recipiente (34) de reacción.

El yoduro de hidrógeno reacciona con el metóxido para obtener el producto, yoduro de metilo ¹¹C, que se purifica haciéndolo pasar a través de la trampa (40) de hidróxido de sodio.

El yoduro de metilo ¹¹C producido se alimentó directamente a un segundo bucle que había sido enjuagado previamente con nitrógeno y cuya superficie interna estaba revestida con el compuesto precursor N-[6 [(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)metilamino]hexil]-2-furancarboxamida (0,3-0,5 mg en 100 µl dimetil formamida). La reacción se realizó en presencia de 0,7-1,3 mg de hidruro de sodio.

El rendimiento del producto en tres ensayos de síntesis y la actividad específica del producto al final de la síntesis se muestran en la Tabla 1.

Cantidad de producto µg	Radioactividad al final de la síntesis (mCi)	Actividad específica al final de la síntesis (MBq/µmol)	Pureza radioquímica (%)
3,1	115,9	610.145	100
2,0	136,9	1.116.899	100
1,5	115,7	1.258.585	100

En comparación, el mismo producto preparado usando yoduro de metilo ¹¹C, preparado convencionalmente, normalmente tiene una actividad específica de aproximadamente 50.000 a 100.000 MBq/µmol.

Por lo tanto, puede observarse que la presente invención proporciona yoduro de metilo ¹¹C con una actividad específica mucho mayor que, a su vez, puede ser convertido en un producto que tiene una mayor actividad específica.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de yoduro de metilo ^{11}C , comprendiendo el procedimiento:

a) revestir la superficie interna de un primer recipiente de reacción con una solución de hidruro de litio y aluminio, en el que el primer recipiente de reacción tiene un diámetro interno no mayor de 1,5 mm;

5 b) introducir dióxido de carbono ^{11}C en el primer recipiente de reacción de manera que sea reducido por el hidruro de aluminio y litio para proporcionar un producto de reducción;

c) proporcionar un segundo recipiente de reacción en comunicación de fluido con el primer recipiente de reacción, calentándose dicho segundo recipiente de reacción;

10 d) hacer pasar ácido yodhídrico a través del primer recipiente de reacción, que contiene el producto de reducción, al segundo recipiente de reacción donde se produce yoduro de metilo ^{11}C , y,

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer recipiente de reacción es un tubo con un diámetro interno de 1 micrómetro a 1,5 mm.

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que el primer recipiente de reacción es un tubo con un diámetro interno de 40 a 200 μm .

15 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el primer recipiente de reacción está abierto en ambos extremos.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el primer recipiente de reacción es de 5 cm a 50 cm de largo.

20 6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la solución de LiAlH_4 es introducida al primer recipiente de reacción mediante inyección.

7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la solución de LiAlH_4 comprende una solución de 0,05 a 1 M de LiAlH_4 en tetrahidrofurano.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además la etapa de enjuagar el primer recipiente de reacción con un gas inerte antes de revestir la superficie interna con la solución de LiAlH_4 .

25 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además la etapa de enjuagar el primer recipiente de reacción con un gas inerte entre las etapas (a) y (b).

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el $^{11}\text{CO}_2$ es introducido al primer recipiente de reacción mediante una corriente de un gas inerte.

30 11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el ácido yodhídrico está presente como una solución acuosa que contiene del 40 al 60% de yoduro de hidrógeno.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el yoduro de hidrógeno es introducido al primer recipiente de reacción en una corriente de un gas inerte.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el segundo recipiente de reacción se calienta a una temperatura de 150 a 200°C.

35 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el segundo recipiente de reacción está en una orientación generalmente vertical, de manera que su extremo de entrada está más bajo que su extremo de salida, y sólo se calienta el extremo de entrada de dicho segundo recipiente de reacción.

40 15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además la etapa adicional de hacer reaccionar el yoduro de metilo ^{11}C con un precursor no radiomarcado de un compuesto trazador para PET marcado con ^{11}C para producir un compuesto trazador para PET marcado con ^{11}C .

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que el compuesto precursor es una amina, amida, hidróxido, sulfuro, sulfonamida o cualquier otro compuesto que pueda ser metilado mediante reacción con yoduro de metilo.

17. Aparato de producción de yoduro de metilo ^{11}C , en el que el aparato comprende:

45 un primer recipiente (10) de reacción que tiene un diámetro interno no mayor de 1,5 mm, en el que dicho primer recipiente comprende medios (26) para introducir una solución de LiAlH_4 al primer recipiente de reacción de

manera que la solución de LiAlH_4 forme un revestimiento sobre la superficie interna de dicho primer recipiente de reacción.

un segundo recipiente (34) de reacción conectado al primer recipiente (10) de reacción, a través de una válvula (28), que tiene una primera posición y una segunda posición, de manera que cuando la válvula (28) está en la primera posición, el primer recipiente (10) y el segundo recipiente (34) de reacción no están en comunicación de fluido, y cuando la válvula (28) está en la segunda posición, el primer recipiente (10) y el segundo recipiente (34) de reacción están en comunicación de fluido, de manera que una mezcla de ácido yodhídrico y un producto de reducción del primer recipiente (10) de reacción pueden pasar desde el primer recipiente (10) de reacción al segundo recipiente (34) de reacción, y

medios para calentar el segundo recipiente (34) de reacción.

18. Aparato según la reivindicación 17, en el que cuando la válvula está en la primera posición, el primer recipiente de reacción está conectado a una línea de residuos.

19. Aparato según la reivindicación 17 o la reivindicación 18, que comprende además uno o más de entre:

medios (15) para enjuagar el primer recipiente de reacción con nitrógeno;

medios para introducir $^{11}\text{CO}_2$ (16) en el primer recipiente de reacción ;

medios (20, 24) para introducir ácido yodhídrico al primer recipiente de reacción; y

medios (40) para eliminar el exceso de yoduro de hidrógeno y el agua del producto.

20. Aparato según la reivindicación 19, en el que los medios para introducir $^{11}\text{CO}_2$ en el primer recipiente de reacción comprenden una trampa (16) criogénica que contiene el $^{11}\text{CO}_2$, una fuente (15) de nitrógeno, medios para mezclar el $^{11}\text{CO}_2$ de la trampa con la fuente de nitrógeno y un primer tubo (17) de entrada que transporta la mezcla de nitrógeno y $^{11}\text{CO}_2$ al primer recipiente de reacción.

21. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en el que el segundo recipiente de reacción comprende un tubo que tiene un diámetro interno de 0,2-20mm.

22. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el segundo recipiente (34) de reacción está realizado de un material conductor del calor.

23. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que el segundo recipiente (34) de reacción está en una orientación generalmente vertical.

24. Aparato según la reivindicación 23, en el que sólo se calienta el extremo inferior del segundo recipiente (34) de reacción.

Fig.1.

